

Aus dem Pathologischen Institut der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Max Eder

DAS BRONCHIALCARCINOM UND SEINE METASTASIERUNG

**Eine statistische Aufarbeitung von 261 Sektionsprotokollen
der Jahrgänge 1971 – 1981 mit besonderer Berücksichtigung der
Metastasierung in die Nebenniere.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Wolfgang Beilner
aus München

Jahr 1985

Aus dem Pathologischen Institut der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Max Eder

Das Bronchialcarcinom und seine Metastasierung

Eine statistische Aufarbeitung von 261 Sektions-
protokollen der Jahrgänge 1971 - 1981 mit be-
sonderer Berücksichtigung der Metastasierung
in die Nebenniere.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von
Wolfgang Beilner
aus
München
Jahr
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Reinhard
Bassermann
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Max Eder
Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen
Prüfung: 16. Januar 1986

Einführung und Beschreibung des Untersuchungs- gutes	Seite 5
---	---------

I.	<u>Das Bronchialcarcinom und sein Verhalten in der Lunge</u>	
1.1.1.	Das Verhältnis der Geschlechter beim jeweiligen histologischen Typ	Seite 8
1.1.2.	Diskussion	
1.2.1.	Häufigkeitsverteilung der histologi- schen Typen innerhalb des jeweiligen Geschlechtes	Seite 9
1.2.2.	Diskussion	
1.3.	Anmerkungen zum Narbencarcinom und Diskussion	Seite 10
2.1.1.	Histologie und Lebensalter	Seite 11
2.1.2.	Diskussion	
2.2.1.	Die Altersverteilung der histologi- schen Typen aufgegliedert nach dem Geschlecht	Seite 12
2.2.2.	Geschlechtsverhältnis in Abhängigkeit von Histologie und Lebensalter	Seite 13
2.3.	Histologie und Sitz	Seite 15
2.3.1.1.	Histologie und Befall der rechten und linken Lunge	
2.3.1.2.	Diskussion	
2.3.2.1.	Histologie und Befall der Ober- und Unterlappen der rechten bzw. linken Lunge	Seite 18
2.3.2.2.	Diskussion	
2.3.3.1.	Histologie und Befall unterschiedlicher Abschnitte des Bronchialsystems	Seite 21
2.3.3.2.	Diskussion	

II.	<u>Die Metastasierung des Bronchialcarcinoms</u>	
3.1.1.1.	Metastasierung, Alter und Geschlecht	Seite 25
3.1.1.2.	Diskussion	
3.1.2.1.	Organmetastasierung, Alter und Geschlecht	Seite 26
3.1.2.2.	Diskussion	
3.1.3.1.	Metastasierungsrate (hämato-gen/lympho-gen) und Lebensalter	Seite 29
3.1.3.2.	Diskussion	
3.1.4.1.	Metastasierungsrate (hämato-gen/lympho-gen) und Lokalisation (zentral, segmen-tal, peripher)	Seite 32
3.1.4.2.	Diskussion	
3.1.5.1.	Organmetastasierung und Lokalisation (rechter bzw. linker Lungenflügel)	Seite 33
3.1.5.2.	Diskussion	
3.1.6.1.	Organmetastasierung und Lokalisation (Ober- bzw. Unter- und Mittellappen)	Seite 34
3.1.6.2.	Diskussion	
3.2.1.	Häufigkeit extrapulmonaler Metastasen	Seite 35
3.2.2.	Diskussion	
4.1.1.1.	Histologie, Metastasierungsweg (lympho-gen/hämato-gen) und Lebensalter	Seite 39
4.1.1.2.	Diskussion	
4.1.2.	Histologie und das Ausmaß der lympho-genen Metastasierung	Seite 43
4.2.1.	Histologie, Geschlecht, Lebensalter und Metastasierung (allgemein)	Seite 44
4.2.2.	Diskussion	
4.3.1.	Lokalisation (zentral, segmental, peri-pher), Histologie und Metastasierung (allgemein)	Seite 47
4.3.2.	Diskussion	

5.1.1.1.	Histologie und Organmetastasierung	Seite 53
5.1.1.2.	Histologie und Organmetastasierung (andere Darstellungsweise)	Seite 54
5.1.1.3.	Diskussion	
5.1.2.	Erörterung einzelner in der Literatur hervorgehobener Befunde	Seite 57
5.1.3.	Histologie und zweite Tumorkrankheit	Seite 59
5.2.1.	Lebensalter, Histologie und Organme- tastasierung	Seite 59
5.2.1.1.	Kleinzelliges Carcinom	
5.2.1.2.	Plattenepithelcarcinom	
5.2.1.3.	Adenocarcinom	
5.2.1.4.	Undifferenziertes Carcinom	
5.2.2.	Gleiches Problem (andere Darstellungs- weise)	Seite 64
5.2.2.1.	Kleinzelliges Carcinom	
5.2.2.2.	Plattenepithelcarcinom	
5.2.2.3.	Adenocarcinom	
5.2.2.4.	Undifferenziertes Carcinom	
5.2.3.	Zusammenfassung wichtiger Fest- stellungen	Seite 68
5.3.	Histologie, Ausbreitungsstadium und Organbefall	Seite 69
5.3.1.1.	Zusammensetzung des Untersuchungs- gutes	
5.3.1.2.	Tumorkranke mit <u>einer</u> Organmetastase	
5.3.1.3.	Organbefall mit zunehmender Metasta- senzahl für das gesamte Untersuchungs- gut	
5.3.1.4.	Organbefall mit zunehmender Metasta- senzahl für die einzelnen histologi- schen Typen	
5.3.2.	Zusammenfassung	Seite 73
5.4.1.	Metastasierungsmuster und Histologie	Seite 73
5.4.2.	Zusammenfassung	Seite 74

5.5.	Histologie, Geschlecht und Organmetastasierung	Seite 74
5.6.	Histologie, Lokalisation und Organmetastasierung	Seite 75
5.6.1.1.	Rechter und linker Lungenflügel	Seite 75
5.6.1.2.	Diskussion	
5.6.2.1.	Oberlappen und Unter- b.w. Mittellappen	Seite 76
5.6.2.2.	Diskussion	
5.6.3.1.1.	Zentral, segmental und peripher	Seite 78
5.6.3.1.2.	Diskussion	
5.6.3.2.1.	Gleiches Problem (andere Betrachtungsweise)	Seite 80
5.6.3.2.2.	Diskussion	
6.	Metastasierung in die Nebennieren	Seite 83
6.1.	Gesamtbetrachtung aller Nebennierenmetastasen und Lokalisation	Seite 83
6.2.	Metastasierung in die Nebenniere im Vergleich mit anderen Primärtumoren	Seite 84
6.3.	Nebennierenmetastasen und Abstromgebiete	Seite 86
	Zusammenfassung	Seite 87

Einführung: Untersuchungsgut und Methode

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf 261 Sektionsprotokolle der Jahrgänge 1971 bis einschließlich 1981 des Pathologischen Instituts der Universität München. Jedes Sektionsprotokoll wurde nach Alter und Geschlecht des Patienten, nach Histologie, Lokalisation und Ausbreitungsgrad des Lungentumors ausgewertet. Das Material wurde nach einer vereinfachten histologischen Klassifikation von Eck und Mitarbeitern gegliedert. Wir unterscheiden das (undifferenzierte) kleinzellige Carcinom, das (polymorphzellige) undifferenzierte Carcinom, das Plattenepithelcarcinom, das Adenocarcinom und Sonstige, wobei sich unter den letzteren Bezeichnung Alveolarzellcarcinome, Zylindrome, adenosquamöse Carcinome, Mischtumoren und Karzinoide verbergen.

Zusammensetzung des Untersuchungsgutes:

	Anzahl	nicht operiert	operiert
kleinzelliges Carcinom	72	68	4
Plattenepithelcarcinom	74	62	12
Adenocarcinom	53	49	4
undifferenziertes Carcinom	42	36	6
Sonstige	20	19	1
davon: - Alveolarzellcarcinom	7	7	-
- Zylindrom	2	2	-
- Adenosquamöses Carcinom	7	7	-
- Mischtumor kleinzelliges Carcinom + ...	3	2	1
- Karzinoid	1	1	-
Gesamtzahl der Patienten im Untersuchungsgut	261 ===	234 ===	27 ==

Am häufigsten ist in unserem Untersuchungsgut (alle 261 Tumorkranken) das Plattenepithelcarcinom mit 28,3 %, gefolgt vom kleinzelligen Carcinom mit 27,6 %, Adenocarcinom mit 20,3 %, undifferenzierten Carcinom mit 16,1 % und den Sonstigen mit 7,7 %.

Vergleicht man die eigenen Zahlen mit anderen Untersuchungen (Abb. 1), so kann man mit gutem Gewissen feststellen, daß diese Ergebnisse keine auffällige Sonderstellung aufweisen, zumal in der Literatur die Ergebnisse in einem weiten Bereich schwanken, nämlich beim Plattenepithelcarcinom zwischen 14,3 % und 56,9 %, beim Adenocarcinom zwischen 5 % und 26,3 %, beim kleinzelligen Carcinom zwischen 14 % und 42,3 % und schließlich beim undifferenzierten Carcinom zwischen 6,9 % und 27 %.

In den Arbeiten von H. T. Karsner, C. Saphir (1930), von N. Perryman Collins (1958), von Brian Taylor, N. K. Shinton, J. A. H. Waterhouse (1963) und von H. Larz und D. Larz (1982) steht jeweils das Plattenepithelcarcinom in der Häufigkeit an erster Stelle, gefolgt in der Regel vom kleinzelligen Carcinom. Die Arbeiten von J. B. Water, D. M. Pryce (1955), von M. Eder, H. Finsterer (1973) sehen das kleinzellige Carcinom vor dem Plattenepithelcarcinom liegen.

Im eigenen Untersuchungsgut kommt das Plattenepithelcarcinom und das kleinzellige Carcinom nahezu gleich häufig vor, auch wenn ersteres (28,3 %) zahlenmäßig vor letzterem (27,6 %) liegt. Betrachtet man dagegen die 234 nicht operierten Patienten allein, so dreht sich das Verhältnis um (26,5 % zu 29,1 %). Die einzelnen Untersuchungsergebnisse in dieser Arbeit beziehen sich in der Regel auf die nicht operierten Patienten, um zum einen das Auftreten und den weitgehend unbeeinflussten Verlauf dieser Erkrankung (Metastasierung) zu erfassen und zum anderen die mit der Stellung der Operationsindikation zwangsläufig verbundene einseitige Auswahl unberücksichtigt zu lassen, denn die Operationsindikation ist nach Heberer (1980) gegeben, wenn

- der Tumor innerhalb der Organgrenze liegt
- die Bronchusabsetzungsstelle (Bronchoskopie) und die mediastinallymphknoten (Mediastinoskopie) tumorfrei sind
- keine Fernmetastasen vorliegen
- der Tumor strahlensensibel ist
- und den Kranken die Resektion funktionell zumutbar ist.

Plattenepithelcarcinome erfüllen diese Bedingungen am besten und werden mit Abstand am häufigsten operiert. Betrachtet man die nach einer Operation ihres Bronchialcarcinoms zur Sektion gelangten Patienten, so ergeben sich folgende Anteile der verschiedenen Tumortypen:

- Plattenepithelcarcinome	44,4 % (12)
- Kleinzellige Carcinome	14,8 % (4)
- Adenocarcinome	14,8 % (4)
- undifferenzierte Carcinome	22,2 % (6)
- Übrige Tumoren	3,7 % (1)

	Fallzahl	Plattenepithel- carcinom	Adeno- carcinom	kleinzelliges Carcinom	undifferenziertes Carcinom	Sonstige
+ H. T. Karsner Saphir (1930)	25	52,0 %	16,0 %	24,0 %	8 %	—
+ I. A. Kraft (1934)	105	21,0 %	5,7 %	35,2 %	—	—
+ S. Galluzzi P. M. Payne (1955)	741	23,9 %	12,6 %	—	38,1 %	—
+ J. B. Walter D. M. Pryce (1955)	159	20,1 %	28,3 %	37,1 %	63,5 %	—
++ N. Perryman Collins (1958)	351	43,0 %	11,0 %	14,0 %	10,7 %	3,8 %
++ Brian Taylor, N. K. Shanton, J. A. H. Waterhouse (1963)	933	56,9 %	5,0 %	31,2 %	27,0 %	5,0 %
+ R. A. Willis (1967)	84	14,3 %	19,0 %	—	6,9 %	—
+ M. Eder, H. Finsterer (1973)	387	30,0 %	7,1 %	42,3 %	13,7 %	22,6 %
+ H. Barz, D. Barz (1982)	1.283	42,2 %	11,9 %	30,2 %	15,7 %	6,9 %
+ eigene Ergebnisse (1984) einschließlich * operierte	234 261	26,5 % 28,3 %	20,9 % 20,3 %	29,1 % 27,6 %	15,4 % 16,1 %	8,1 % 7,7 %

Abb. 1 Die Häufigkeit der einzelnen histologischen Typen von Bronchialcarcinomen im eigenen Untersuchungsgut im Vergleich zu anderen Arbeiten

* Obduktionsergebnisse

++ Ergebnisse von Autopsien, Bronchioskopen, LK-Biopsien und Operationspräparaten

Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Die operierten Tumorkranken stellen ein hochselektioniertes Krankengut dar.
2. In den entsprechenden Sektionsprotokollen finden sich nur selten Angaben über die exakte Lokalisation, Ausdehnung und den Ausgangspunkt (z.B. Farbe) der operierten malignen Geschwulste.

I. Das Bronchialcarcinom und sein Verhalten in der
 =====
 Lunge
 =====

1.1.1. Das Verhältnis der Geschlechter beim jeweiligen histologischen Typ (Abb. 2)

Am häufigsten betroffen, und zwar unabhängig vom jeweiligen histologischen Typ, sind Männer. Beim Plattenepithelcarcinom und dem kleinzelligen Carcinom beträgt das Verhältnis Mann : Frau etwa 6:1. Das undifferenzierte Carcinom und das Adenocarcinom weisen dagegen ein Verhältnis von 3,5:1 bzw. 2,5:1 auf.

1.1.2. Diskussion

Wenn man alle 261 Tumorkranke gemeinsam betrachtet, so ergibt sich ein Anteil von 81,6 % (213) für den Mann und 18,4 % (48) für die Frau. Dies deckt sich voll mit der von A. A. Willis genannten Zahl. Dieser stellt fest: "Alle Untersuchungsserien zeigten ein Überwiegen der Männer, deren Anteil im Durchschnitt um die 80 % lag." Auch schreibt er, ohne näher darauf einzugehen, daß die peripheren Carcinome, oft Adenocarcinome, vergleichsweise häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten, während die zentral gelegenen Tumoren der Hauptbronchien, oft vorzugsweise Plattenepithelcarcinome, viel häufiger bei Männern vorliegen.

	eigene Ergebnisse	M. Eder und H. Finsterer (1973)	H. Barz (1982)
	♂ ♀	♂ ♀	♂ ♀
kleinzelliges Carcinom	6,2:1	9,6:1	10,7:1
Plattenepithelcarcinom	6,4:1	11,8:1	9,4:1
Adenocarcinom	2,5:1	1,9:1	2,3:1
undifferenziertes Carcinom	3,7:1	4,3:1	7,1:1

+) ungerechnet auf unsere Untergliederung der histologischen Typen

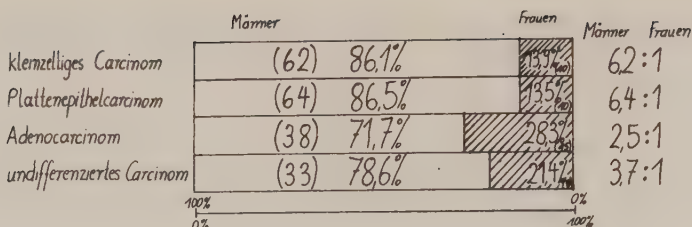


Abb. 2 Das Geschlechtsverhältnis innerhalb des jeweiligen histologischen Typs (einschließlich Operierte)

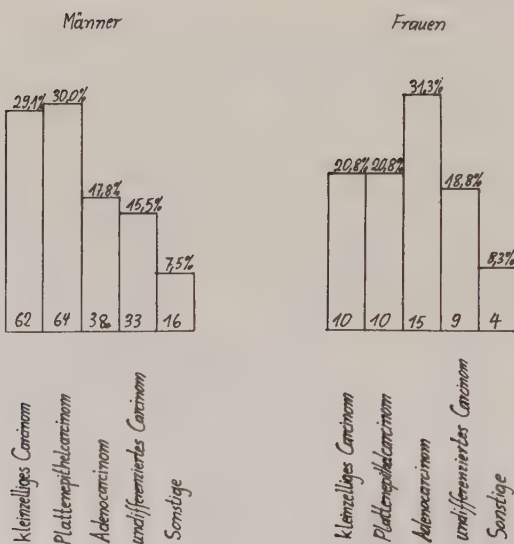


Abb. 3 Die Häufigkeit der einzelnen histologischen Typen innerhalb des jeweiligen Geschlechts (einschließlich Operierte)

Beim kleinzelligen Carcinom und Plattenepithelcarcinom hat sich der Anteil der Frauen im Vergleich zu den Arbeiten von M. Eder et al. und H. und D. Barz deutlich erhöht. Das vergleichsweise häufige Auftreten des undifferenzierten Carcinoms beim weiblichen Geschlecht gegenüber dem Plattenepithelcarcinom und dem kleinzelligen Carcinom finden wir auch in unserem Untersuchungsgut, ebenso das deutlich ausgewogenere Geschlechtsverhältnis für das Adenocarcinom.

1.2.1. Häufigkeitsverteilung der histologischen Typen innerhalb des jeweiligen Geschlechts (Abb. 3)

Bei den Männern liegen kleinzelliges Carcinom und Plattenepithelcarcinom deutlich vor den restlichen Typen. Das Plattenepithelcarcinom mit einem Anteil von 30 % an den Bronchialcarcinomen unter den Männern, unterscheidet sich in der Häufigkeit nur unwesentlich vom kleinzelligen Carcinom (29,1 %).

Anders verhält es sich bei den Frauen, wo das Adenocarcinom mit 31,3 % vergleichsweise deutlich vor den etwa gleich häufig vorkommenden histologischen Carcinomformen kleinzelliges Carcinom 20,8 %, Plattenepithelcarcinom 20,8 % und undifferenziertes Carcinom 18,8 % liegt.

1.2.2. Diskussion

	eigene Ergebnisse	H. Barz D. Barz
	(213 Männer)	(264 Männer)
kleinzelliges Carcinom	29,1 %	32,6 %
Plattenepithelcarcinom	30,0 %	39,0 %
Adenocarcinom	17,8 %	9,5 %
undifferenziertes Carcinom	15,5 %	18,9 %

	eigene Ergebnisse	H. Barz D. Barz
	(48 Frauen)	(37 Frauen)
kleinzelliges Carcinom	20,8 %	21,6 %
Plattenepithelcarcinom	20,8 %	29,7 %
Adenocarcinom	31,3 %	29,7 %
undifferenziertes Carcinom	18,8 %	18,9 %

In Kürze:

Beim Mann tritt übereinstimmend das kleinzellige Carcinom und das Plattenepithelcarcinom am häufigsten auf, bei der Frau ist es hingegen das Adenocarcinom.

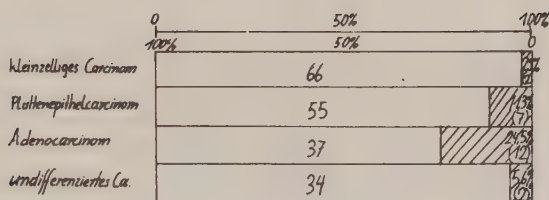
1.3.

Anmerkungen zum Narbencarcinom (Abb. 4)

Mit einem Narbencarcinom vereinbar waren beim kleinzelligen Carcinom zwei von 68 (2,9 %), beim Plattenepithelcarcinom sieben von 62 (11,3 %), beim Adenocarcinom 12 von 49 (24,5 %) und beim undifferenzierten Carcinom zwei von 36 (5,6 %). So zeigt sich, wenn man alle Narbencarcinome betrachtet, daß allein auf das Adenocarcinom 50 % (12 Fälle) entfallen. Erst in deutlichem Abstand folgt das Plattenepithelcarcinom mit 29,2 % (sieben Fälle), weiterhin das kleinzellige Carcinom (8,3 %) und das undifferenzierte Carcinom mit ebenfalls 8,3 %. Bei beiden Betrachtungsweisen ist der häufigste histologische Typ, der bei Narbencarcinomen anzutreffen ist, mit Abstand das Adenocarcinom. Daß dabei die Männer bei jedem einzelnen histologischen Typ überwiegen, ist nicht verwunderlich, da sie ungleich häufiger überhaupt vom Carcinom betroffen sind.

Diskussion

Unser Ergebnis steht im Einklang mit der weit verbreiteten Lehrmeinung; so z.B. heißt es im Lehrbuch der Speziellen Pathologie von Büchner/Grundmann: "Bei den nur vereinzelt zu belegenden, meist peripheren Narbencarcinomen in der Lunge handelt es sich in etwa 40 % der Fälle um Adenocarcinome." M. Eder und H. Finsterer stellen ebenfalls fest, daß "neben Plattenepithelcarcinomen auffallend gehäuft auch Adenocarcinome (30 - 40 %)" auftreten. Narben wirken dabei als Ort gesteigerter chronischer Regeneration als Kristallisationspunkt einer Carcinomentstehung.



Der Anteil der Narbencarcinome bei den unterschiedlichen histologischen Typen

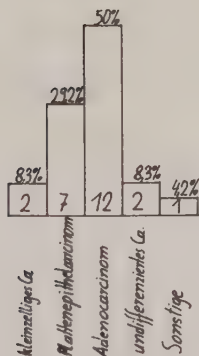


Abb. 4

Der Anteil der einzelnen histologischen Tumorformen an der Gesamtheit der Narbencarcinome (Die operierten Patienten blieben wegen fehlender Angaben unberücksichtigt).

2.1.1. Histologie und Lebensalter (Abb. 5)

Kleinzelliges Carcinom

Das kleinzellige Carcinom steigt nach den geringen Häufigkeiten bis zum 40. Lebensjahr und der 5. Lebensdekade (3 bzw. 6 %) sprunghaft zwischen dem 51. bis 60. Lebensjahr auf 22,4 %, um dann schließlich zwischen 61 und 70 Jahren den maximalen Gipfel in der Altersverteilung zu erreichen. In dieser Dekade treten knapp die Hälfte (49,3 %) aller Fälle von kleinzelligen Carcinomen auf. Einen so klar und eindeutig von den anderen Altersstufen abgegrenzten Altersgipfel findet man bei keinem anderen histologischen Carcinomtyp. In der darauffolgenden Dekade (71 -) sinkt die Häufigkeit auf 19,4 % ab.

Plattenepithelcarcinom

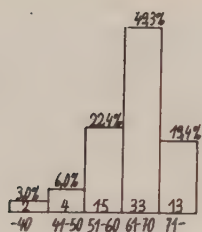
Bis zum 40. Lebensjahr ist das Plattenepithelcarcinom ebenso selten wie das kleinzellige Carcinom (3,2 %). In der darauffolgenden Dekade erreicht es 11,3 %, um dann zwischen 51. und 60. Lebensjahr auf 14,5 % anzusteigen. In der 7. Lebensdekade erfolgt eine deutliche Häufigkeitszunahme auf 38,7 %, was bedeutet, daß der Altersgipfel für das Plattenepithelcarcinom ebenso wie für das kleinzellige Carcinom in der siebten Lebensdekade liegt. Im Gegensatz zum kleinzelligen Carcinom nimmt beim Plattenepithelcarcinom die Häufigkeit nach dem 71. Lebensjahr nur wenig ab, nämlich von 38,7 % auf 32,3 %.

Adenocarcinom

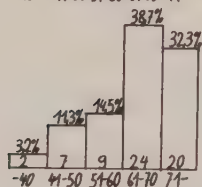
Das Adenocarcinom verhält sich mit 4,2 % bis zum 40. Lebensjahr und 6,3 % im darauffolgenden Jahrzehnt fast genauso wie das kleinzellige Carcinom. Zwischen dem 51. und dem 60. Lebensjahr treten dann 35,4 % aller Adenocarcinome auf. Somit wird der früheste Altersgipfel unter den hier betrachteten Carcinomtypen erreicht. So kraß der Sprung davor von 6,3 % auf 35,4 % ist, um so allmählicher ist der Abfall von dieser Marke auf 29,2 % in der siebten Lebensdekade und 25 % in den Jahren nach dem 71. Lebensjahr.

Undifferenziertes Carcinom

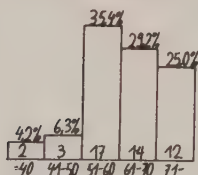
Das undifferenzierte Carcinom tritt in unserem Material erstmals in der 5. Lebensdekade mit 13,9 % auf. In den darauffolgenden Lebensjahrzehnten steigt es jedoch über 22,2 % und 30,6 % auf schließlich 33,3 %. Nach dem 70. Lebensjahr erreicht es somit den spätesten Altersgipfel von allen Carcinomtypen.



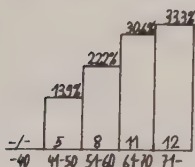
Kleinzelliges Carcinom 67 Fälle
(1 Fall ohne Altersangabe)



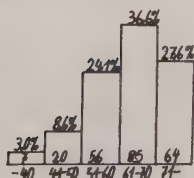
Plattenepithelcarcinom 62 Fälle



Adenocarcinom 48 Fälle
(1 Fall ohne Altersangabe)



undifferenziertes Carcinom 36 Fälle



Alle 232 Fälle

Abb. 5

Die Altersverteilung bei den einzelnen histologischen Tumortypen

Lebensalter W. Kikuth +) (1925)	20-29 2,8 %	30-39 7,3 %	40-49 19,9 %	50-59 31,3 %	60-69 24,4 %	70-79 12,2 %	80- 2,0 %
Lebensalter S. L. Simpson +) (1929)	10-20 2,9 %	20-30 4,3 %	30-40 12,9 %	40-50 29,5 %	50-60 32,4 %	60-70 15,1 %	70-80 2,9 %
Lebensalter R. A. Willis +) (1967)	21-30 1,0 %	31-40 6,0 %	41-50 18,0 %	51-60 37,0 %	61-70 26,0 %	71-80 11,0 %	81-90 1,0 %
Lebensalter eigene Ergeb- nisse (232 Patienten)		40 3,0 %	41-50 8,6 %	51-60 24,1 %	61-70 36,6 %	71- 27,6 %	

+) Die Prozentzahlen wurden aus den bei den jeweiligen Autoren angegebenen absoluten Zahlen berechnet

Abb. 6 Die Altersverteilung in unserem Untersuchungsgut im Vergleich zu anderen Literaturstellen

Gesamtbetrachtung

Wenn man alle Bronchialcarcinomfälle betrachtet, so sieht man, daß diese Altersverteilung keiner der vier bedeutendsten histologischen Typen entspricht. Der Altersgipfel der Lungencarcinome liegt mit 36,6 % zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr. Nahezu 90 % (genau 88,3 %) aller Carcinome betreffen Personen, die älter als 51 Jahre sind.

2.1.2. Diskussion (Abb. 6)

M. Eder und H. Finsterer (1973) beschreiben einen Gipfel zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr; in unserem Untersuchungsgut befindet er sich zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr. Damit können wir die in der zuletzt zitierten Arbeit angedeutete Verschiebung hin zu den höheren Jahrgängen bestätigen.

In dem Versuch, mögliche Unterschiede zwischen den einzelnen histologischen Typen herauszuarbeiten, kann es nicht genügen, nur die Maxima zu betrachten, sondern es muß die gesamte Altersverteilung berücksichtigt werden. So gesehen weist jeder histologische Typ seine eigene Charakteristik auf.

Beim kleinzelligen Carcinom findet sich ein deutlich abgrenzbarer steiler Altersgipfel zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr. In dieser Zeitspanne tritt in unserem Untersuchungsmaterial fast die Hälfte aller kleinzelligen Carcinome auf.

Die Altersverteilung für das Plattenepithelcarcinom und das Adenocarcinom sind sich ähnlich. Eine allmählichen Zunahme in den ersten Lebensjahrzehnten folgt ein deutlich abgesetzter Altersgipfel, der beim Adenocarcinom jedoch eine Lebensdekade früher auftritt als beim Plattenepithelcarcinom. Für die darauffolgenden Jahre nimmt die Häufigkeit nur zögernd ab.

Das undifferenzierte Carcinom zeigt mit zunehmendem Alter eine immer größere Häufigkeit und besitzt damit den höchsten Altersgipfel (nach dem 71. Lebensjahr) unter den verschiedenen histologischen Formen in unserem Untersuchungsgut.

2.2.1. Die Altersverteilung der histologischen Typen aufgliedert nach dem Geschlecht (Abb. 7)

Die Histogramme für die Altersverteilung bei den Frauen wirken in ihrem Verlauf unregelmäßiger als bei den Männern. Dies liegt möglicherweise an den kleinen Fallzahlen und den damit verbundenen hohen Prozentsprüngen.

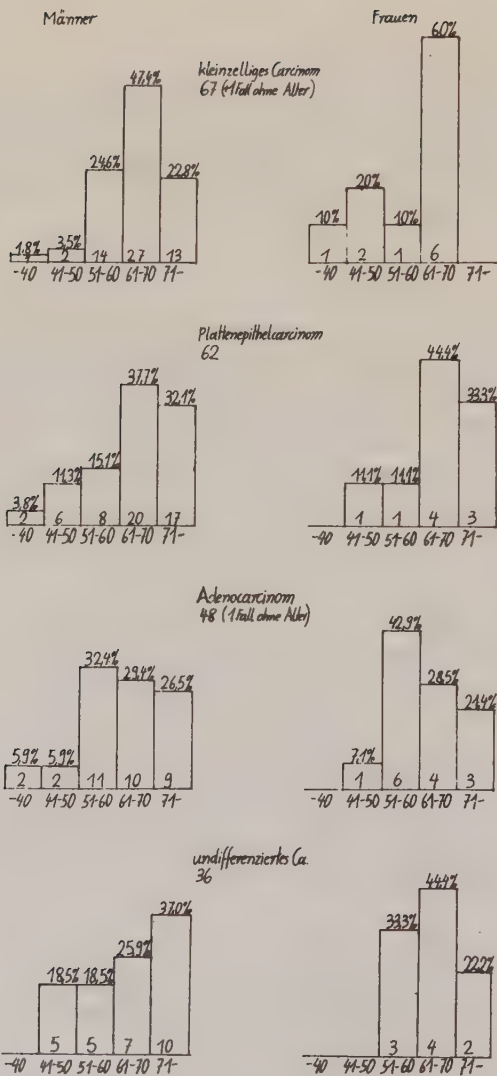


Abb. 7 Die Altersverteilung der histologischen Typen auf-
gegliedert nach dem Geschlecht

	Gesamtzahl der Frauen	ein Fall entspricht
Kleinzelliges Carcinom	10	10,0 %
Plattenepithelcarcinom	9	11,1 %
Adenocarcinom	14	7,1 %
undifferenziertes Carcinom	9	11,1 %

Die Bedeutung der Darstellung (Abb. 7) liegt nicht so sehr auf den einzelnen Zahlenwerten, als vielmehr in dem Versuch, unterschiedliche Tendenzen aufzuzeigen. Die Altersgipfel für Männer und Frauen sind -mit Ausnahme des undifferenzierten Carcinoms- identisch. Bei diesem liegt der Altersgipfel für die Frauen zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr, während er bei den Männern erst nach dem 70. Lebensjahr auftritt. Doch ist dies möglicherweise nur ein Phänomen der kleinen Zahlen.

In Kürze:

Man kann davon ausgehen, daß sich die Altersverteilung bei Männern und Frauen vermutlich nicht unterscheidet. Dies gilt auch für die Zeit des Klimakteriums, das sich in den Ergebnissen nicht entscheidend niederschlägt.

2.2.2. Geschlechtsverhältnis in Abhängigkeit von Histologie und Lebensalter (Abb. 8)

Kleinzelliges Carcinom

Wie bereits festgestellt, beträgt der Anteil der Frauen bei den kleinzelligen Carcinomen 14,7 %. Wenn man diesen Anteil nur nach verschiedenen Lebensaltern aufschlüsselt, so gibt es zwar erhebliche Schwankungen um den Durchschnittswert 14,7 %, die aber gerade bis zum 50. Lebensjahr nicht überbewertet werden dürfen, da in dieser Altersstufe nur zwei bis vier Fälle vorliegen.

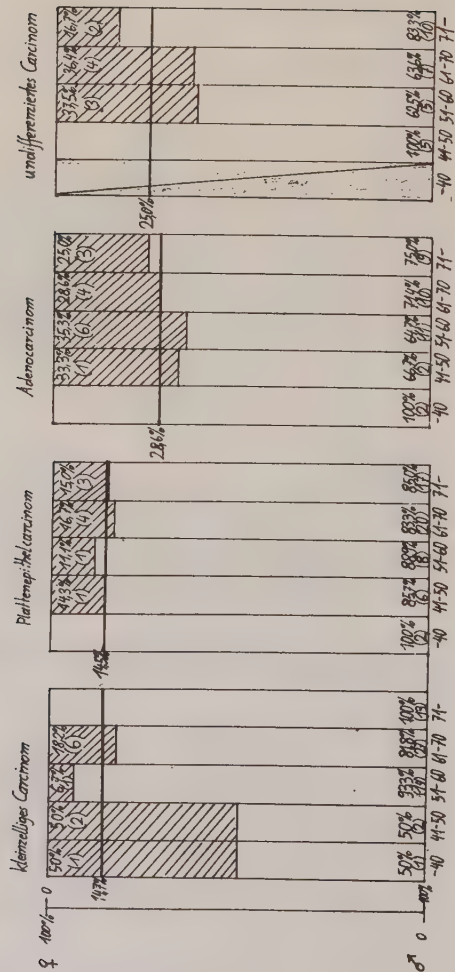


Abb. 8 Der Anteil von Männern und Frauen in den verschiedenen Altersstufen, aufgeschlüsselt nach histologischen Typen

Glaubhaft ist aber der Sprung von 6,7 % in der 6. Lebensdekade auf 18,2 % zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr. Etwas verwunderlich erscheint, daß alle Fälle von kleinzelligem Carcinom, die älter als 70 Jahre sind, dem männlichen Geschlecht angehören. Der Altersgipfel nach den absoluten Patientenzahlen liegt sowohl für das männliche Geschlecht (27), als auch für das weibliche Geschlecht (6) zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr.

Plattenepithelcarcinom

Beim Plattenepithelcarcinom bleibt das Geschlechtsverhältnis vom 41. Lebensjahr ab mit nur geringen Schwankungen um den Durchschnittswert 14,5 % im wesentlichen gleich. Was bis zum 40. Lebensjahr reicht, ist wegen der geringen Patientenzahl (2) nicht verwertbar. Nach den absoluten Zahlen der betroffenen Menschen kommt das Plattenepithelcarcinom bei Frauen (4) wie bei Männern (20) am häufigsten zwischen dem 61. und dem 70. Lebensjahr vor.

Adenocarcinom

Das Adenocarcinom zeigt nach dem Durchschnittswert den größten Anteil von Frauen (28,6 %). Auch hier gilt, daß wegen der geringen Fallzahlen (zwei bzw. drei) bis zum 50. Lebensjahr keine verlässlichen Aussagen über den Anteil der Geschlechter möglich sind. Doch meint man nach einem Maximum des Anteils der Frauen von 35,3 % (sechs Frauen) im 6. Lebensjahrzehnt einen kontinuierlichen Rückgang über 28,6 % (vier Frauen) auf 25 % (drei Frauen) zu erkennen. Was den Altersgipfel nach absoluten Zahlen betrifft, so ist er für Männer (11 Fälle) und Frauen (sechs Fälle) identisch, nämlich zwischen dem 51. und dem 60. Lebensjahr.

Undifferenziertes Carcinom

Das undifferenzierte Carcinom unterscheidet sich dadurch von den anderen histologischen Typen, daß in unserem Material bis zum 40. Lebensjahr kein einziger Fall auftritt, und daß alle betroffenen Patienten im Alter von 41 bis 50 Jahren (5) Männer sind. Der Anteil der Frauen zwischen dem

51. und 70. Lebensjahr liegt relativ konstant bei etwa 37 % (37,5 % bzw. 36,4 %). Ab dem 71. Lebensjahr sackt dieser Anteil auf 16,7 % zusammen. Hier liegen die Altersgipfel nach absoluten Zahlen für Männer (10) und Frauen (4) unterschiedlich und zwar bei den ersteren in den Jahren nach dem 71. Lebensjahr und bei den Frauen in der 7. Lebensdekade.

In Kürze:

Eine wirklich entscheidende und gesicherte Änderung des Geschlechtsverhältnisses mit dem Alter ist bei keinem der untersuchten histologischen Typen nachweisbar.

2.3. Histologie und Sitz

2.3.1.1. Histologie und Befall der rechten bzw. linken Lunge (Abb. 9)

Kleinzelliges Carcinom

Alles in allem überwiegt beim kleinzelligen Carcinom nur sehr unwesentlich die rechte Lungenhälfte (50 % zu 47,1 %).

Plattenepithelcarcinom und undifferenziertes Carcinom

Plattenepithelcarcinom und undifferenziertes Carcinom verhalten sich ähnlich, da bei beiden die rechte Seite deutlich überwiegt (62,9 % zu 33,9 % bzw. 61,1 % zu 36,1 %).

Adenocarcinom

Das Adenocarcinom geht auch hier wieder seine eigenen Wege, indem es die Verhältnisse beim Plattenepithelcarcinom bzw. undifferenzierten Carcinom fast in spiegelbildlicher Art und Weise zeigt. Ein doch deutliches Überwiegen der linken Seite beweist das Verhältnis von 55,1 % zu 38,8 %.

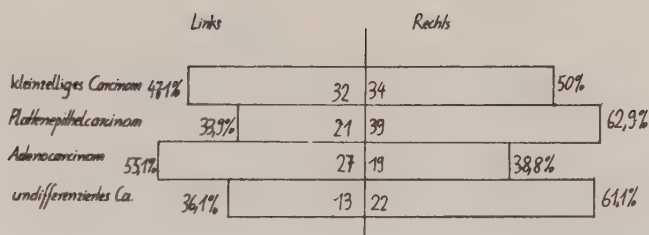


Abb. 9 Histologie und Befall des rechten bzw. linken Lungenflügels

Gesamtbetrachtung

Für alle 234 nicht operierten Fälle ergibt sich folgendes Bild: in 123 Fällen (52,6 %) liegt das Bronchialcarcinom auf der rechten Seite, in 101 Fällen (43,2 %) auf der linken. In 4,2 % (zehn Fälle) tritt es an der Bifurkation oder multifokal auf. Somit überwiegt in unserer Gesamtbetrachtung leicht der Befall der rechten Lungenhälfte.

2.3.1.2. Diskussion

	Lunge		Sonstige
	rechts	links	
W. Kikuth (1925)	123 (50,0 %)	118 (48,0 %)	5 (2,0 %)
R. Perryman Collins (1958)	164 (60,7 %)	106 (39,3 %)	-
H. A. Willis (1967)	45 (53,6 %)	36 (42,8 %)	3 (3,6 %)
eigenes Ergebnis (1983)	123 (52,6 %)	101 (43,2 %)	10 (4,2 %)

Aufgrund dieses Vergleiches mit früheren Arbeiten sieht man, daß sich unser Material nicht wesentlich von dem anderer Arbeiten unterscheidet. Auch ist über all die Jahre die Häufigkeit, mit der die einzelnen Lungenflügel befallen werden, praktisch unverändert geblieben.

Für den Vergleich der jeweiligen histologischen Typen fand sich leider nur die Arbeit von Perryman Collins (1958).

	Lunge	
	rechts	links
- Kleinzelliges Carcinom		
Perryman Collins (1958)	19 (51,4 %)	18 (48,6 %)
eigene Ergebnisse	34 (50,0 %)	32 (47,1 %)
- Plattenepithelcarcinom		
Perryman Collins (1958)	81 (62,3 %)	49 (37,7 %)
eigene Ergebnisse	39 (62,9 %)	21 (33,9 %)

	Lunge	
	rechts	links
- Adenocarcinom		
Perryman Collins (1958)	18 (56,2 %)	14 (43,8 %)
eigene Ergebnisse	19 (38,8 %)	27 (55,1 %)
		==
- undifferenziertes Carcinom		
Perryman Collins (1958)	46 (64,8 %)	25 (35,2 %)
eigene Ergebnisse	22 (61,1 %)	13 (36,1 %)

Wir können an unserem Untersuchungsgut die Ergebnisse von Perryman Collins (1958) bestätigen.

Beim kleinzelligen Carcinom sind beide Seiten in etwa gleich häufig befallen, wenn man berücksichtigt, daß die linke Lunge wegen des Herzens etwas kleiner als die rechte ist. Das kleinzellige Carcinom nimmt seinen Ausgang von den "hellen Zellen", deren Vorkommen und Verteilung im Bronchialsystem schon F. Fröhlich beschrieb. Heute wissen wir, daß diese Zellen dem APUD-System angehören, was auch N. T. Raikhlin et. al. in ihrer Arbeit über die Morphie dieser Zellen im elektronenoptischen Bild bestätigt.

Auch für das Plattenepithelcarcinom und das undifferenzierte Carcinom zeigen sich in beiden Untersuchungen, daß die rechte Lungen Seite gegenüber der linken wesentlich häufiger befallen wird. Dies ist möglicherweise ein Hinweis dafür, daß diese Carcinomformen im Gegensatz zum kleinzelligen Carcinom in ihrem Auftreten stärker von Umweltfaktoren als von einer genetischen Disposition beeinflusst werden. A. Waldeyer, A. Mayet beschreiben, daß der rechte Stammbronchus "kürzer und weiter als der linke" ist, steiler steht und nahezu die Richtung der Luftröhre fortsetzt. Hin- gegen der linke Stammbronchus "ist enter und länger als der rechte" und "weicht ... etwa 30° von der Horizontalen ab." Aus dieser Tatsache heraus kann man sich vorstellen, daß Carcinogene häufiger, leichter und in größerer Menge in den rechten Teil der Lunge gelangen.

Während Perryman Collins für das Adenocarcinom zwar ein weniger deutliches Überwiegen der rechten Lungen- hälfte als beim Plattenepithel- und undifferenzierten Carcinom feststellt, so zeigen die eigenen Zahlen doch ein völlig anderes Verhalten des Adenocarcinoms, das in unserem Material wesentlich häufiger auf der linken

als auf der rechten Lungen­seite auftritt. Könnten nicht durch die ständige Herzaktion die Bronchialdrüsen im linken Lungenflügel stärker irritiert und so zu vermehrter Sekretion und Proliferation ange­regt werden, wobei gerade letzteres bei den Narben­carcinomen als ein wichtiger Realisationsfaktor für die Entstehung eines Carcinoms angesehen wird.

2.3.2.1. Histologie und Befall der Ober- und Unterlappen der rechten bzw. linken Lunge

Befall der Oberlappen (Abb. 10)

Beim kleinzelligen Carcinom (29,4 % zu 27,9 %), Plattenepithelcarcinom (25,8 % zu 25,8 %) und Adenocarcinom (24,5 % zu 26,5 %) finden sich praktisch keine Seitendifferenzen. Das gleiche gilt auch, wenn man alle 234 nicht operierten Fälle gemeinsam betrachtet (25,6 % zu 28,6 %). Auch untereinander, d.h. zwischen kleinzelligem Carcinom, Plattenepithelcarcinom und Adenocarcinom bestehen keine Unterschiede in der Häufigkeit. Nur das undifferenzierte Carcinom verhält sich hier deutlich eigenwilliger, wobei der rechte Oberlappen (36,1 %) nahezu doppelt so häufig befallen ist wie der linke (19,4 %).

Bei den anderen Lokalisationen (besonders Mittel­lappen, Stammbronchus, Bifurkation) sind die ab­soluten Zahlen so klein, daß hier durch den Zu­fall der kleinen Zahlen keine weiterreichenden Schlüsse gezogen werden können. Trotzdem seien noch kurz all die Fälle erwähnt, die nicht einem bestimmten Lappen zuzuordnen sind, da das Carcinom entweder den Stammbronchus oder gleich mehrere Lappen einer Lungenhälfte befallen hat. Hier kann man nur noch nach der Seitenlokalisation unter­ scheiden.

Histologie	Lungenhälfte		gesamt
	rechte	linke	
kleinzelliges Carcinom	4	4	8
Plattenepithelcarcinom	5	-	5
Adenocarcinom	3	5	8
undifferenziertes Carcinom	1	3	4

Befall der Oberlappen

	Links		Rechts	
29,4%	20	<u>kleinzelliges Carcinom</u>	19	27,9%
25,8%	16	<u>Plattenepithelcarcinom</u>	16	25,8%
24,5%	12	<u>Adenocarcinom</u>	13	26,5%
19,4%	7	<u>undifferenziertes Carcinom</u>	13	36,1%
25,6%	60	<u>Alle 234 Tumorkranke</u>	67	28,6%

Abb. 10 Der Befall des rechten bzw. linken Oberlappens bezogen auf die jeweilige histologische Tumormorph

Befall der Unterlappen

	Links		Rechts	
<u>kleinzelliges Carcinom</u>	11,8%	8	4	5,9%
<u>Plattenepithelcarcinom</u>	8,1%	5	12	19,4%
<u>Adenocarcinom</u>	20,4%	10	1	2,0%
<u>undifferenziertes Carcinom</u>	8,3%	3	5	13,9%
	11,5%	27	29	10,3%

Abb. 11 Der Befall des rechten bzw. linken Unterlappens bezogen auf die jeweilige histologische Tumormorph

Vielleicht ist interessant, daß beim Plattenepithelcarcinom alle Fälle rechts liegen, was für einen stärkeren Einfluß exogener Faktoren spricht.

Befall der Unterlappen (Abb. 11)

Der Befall der Unterlappen bietet nicht mehr das einheitliche Bild wie bei den Oberlappen.

- Auffallend ist das extreme Überwiegen des linken Unterlappens über den rechten beim Adenocarcinom, wo das Verhältnis 10:1 beträgt (20,4 % aller Fälle von Adenocarcinom links zu 2,0 % rechts).
- Auch beim kleinzelligen Carcinom ist der linke Unterlappen noch doppelt so häufig befallen wie der rechte (11,8 % zu 5,9 %).
- Das Plattenepithelcarcinom und das undifferenzierte Carcinom zeigen ein gegenüber dem kleinzelligen Carcinom entgegengesetztes Verhalten; hier ist nun der rechte Unterlappen nahezu doppelt so häufig Sitz eines Carcinoms (19,4 % zu 8,1 % bzw. 13,9 % zu 8,3 %).

2.3.2.2. Diskussion

Zu Beginn soll wieder ein Vergleich unserer Ergebnisse mit früheren Arbeiten erfolgen (siehe Abb. 12).

Bei den Oberlappen zeigt sich in der Mehrzahl ein leichtes Überwiegen der rechten Seite, nur die Arbeit von I. A. Kraft macht hier eine Ausnahme. Bei den Unterlappen überwiegt in der Mehrzahl der Arbeiten ebenfalls leicht die rechte Seite. R. A. Willis und wir können keine Seitendifferenz nachweisen. Unsere Zahlen liegen im allgemeinen Trend. Dies gilt auch für die Arbeiten von W. Kikuth und R. A. Willis, in welchen die Gruppe mit unbestimmbare Lappenzuteilung nahezu die Hälfte der jeweils untersuchten Fälle einnimmt (45,5 % bzw. 59,5 %).

Als nächstes unterscheiden wir noch nach histologischen Typen. Leider fanden wir zu diesem Problem nur die eine Arbeit von Perryman Collins, um unsere eigenen Ergebnisse kritisch überprüfen zu können (siehe Tabelle 13).

Es muß an dieser Stelle erwähnt werden, daß die verfügbaren Vergleichszahlen aus den in den Originalarbeiten angegebenen absoluten Zahlen und Angaben berechnet worden sind, um die Vergleiche anstellen zu können.

	Oberlappen		Unterlappen		Sonstige
	rechts	links	rechts	links	
W. Kikuth (1925)	38 (15,4 %)	31 (12,6 %)	35 (14,2 %)	30 (12,2 %)	112 (45,5 %)
I. A. Kraft (1934)	26 (17,3 %)	38 (25,3 %)	30 (20,0 %)	25 (16,7 %)	31 (20,7 %)
Perryman Collins (1958)	69 (25,6 %)	45 (16,7 %)	54 (20,0 %)	40 (14,8 %)	62 (22,9 %)
R. A. Willis (1967)	9 (10,7 %)	9 (10,7 %)	8 (9,5 %)	8 (9,5 %)	50 (59,5 %)
eigene Ergebnisse	67 (28,6 %)	60 (25,6 %)	24 (10,3 %)	27 (11,5 %)	56 (23,9 %)

Abb. 12 Der Befall der Ober- und Unterlappen in unserem Untersuchungsgut
im Vergleich mit anderen Autoren

	Oberlappen		Unterlappen		Sonstige
	rechts	links	rechts	links	
Kleinzelliges Carcinom Perryman Collins (1956) eigene Ergebnisse	6 (16,2 %) 19 (27,9 %)	9 (24,3 %) 20 (29,4 %)	1 (2,7 %) 4 (5,9 %)	2 (5,4 %) 8 (11,8 %)	19 (51,4 %) 17 (25,0 %)
Plattenepithelcarcinom Perryman Collins (1958) eigene Ergebnisse	28 (21,5 %) 16 (25,8 %)	20 (15,4 %) 16 (25,8 %)	36 (27,7 %) 12 (19,4 %)	23 (17,7 %) 5 (8,1 %)	23 (17,7 %) 13 (21,0 %)
Adenocarcinom Perryman Collins (1958) eigene Ergebnisse	8 (25,0 %) 13 (26,5 %)	6 (18,8 %) 12 (24,5 %)	6 (18,8 %) 1 (2,0 %)	8 (25,0 %) 10 (20,4 %)	4 (12,5 %) 13 (26,5 %)
Undifferenziertes Carcinom Perryman Collins (1958) eigene Ergebnisse	27 (38,0 %) 13 (36,1 %)	10 (14,1 %) 7 (19,4 %)	11 (15,5 %) 5 (13,9 %)	7 (9,9 %) 3 (8,3 %)	16 (22,5 %) 8 (22,2 %)

Abb. 13 Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von Perryman Collins (1958) über den Befall der Ober- und Unterlappen für die einzelnen histologischen Tumortypen

Beim kleinzelligen Carcinom ist der linke Oberlappen bei Perryman Collins etwas häufiger als der rechte betroffen, während unsere Arbeit nahezu keine Seitenunterschiede ergab. Doch darf man bei dieser Gegenüberstellung nicht die kleinen Fallzahlen außer acht lassen. Der linke Unterlappen ist in der Tendenz bei der Arbeiten doppelt so häufig Sitz eines Bronchialcarcinoms wie der rechte.

Auch beim Plattenepithelcarcinom gehen die Ergebnisse bezüglich des Oberlappenbefalls auseinander. Bei Perryman Collins ist der rechte Lungenoberlappen doch deutlich häufiger Ausgangspunkt eines Carcinoms; hingegen unsere Arbeit ergab keine Seitendifferenz. Beide Arbeiten zeigen Übereinstimmung im deutlich höheren Befall des rechten Unterlappens gegenüber dem linken.

Nicht so gegensätzlich sind die Ergebnisse beim Adenocarcinom, wo einhellig der rechte Oberlappen etwas häufiger befallen wird und der linke Unterlappen bei Perryman Collins leicht, bei uns deutlich bevorzugt wird.

Nahezu identische Ergebnisse haben wir auch beim undifferenzierten Carcinom, wo jeweils der rechte Ober- und Unterlappen häufiger befallen ist.

Resumé: In unserer Arbeit besteht für das kleinzellige Carcinom, Plattenepithelcarcinom und Adenocarcinom praktisch keine Seitendifferenz im Befall des Oberlappens, während bei Perryman Collins mehr oder weniger deutlich beim kleinzelligen Carcinom die linke Seite, beim Plattenepithelcarcinom und Adenocarcinom die rechte Seite überwiegt. In beiden Arbeiten zeigt sich, daß der linke Unterlappen beim kleinzelligen Carcinom und Adenocarcinom bevorzugt wird, während beim Plattenepithelcarcinom und undifferenzierten Carcinom umgekehrte Verhältnisse herrschen. Auch im vorangehenden Abschnitt über den Befall der rechten bzw. linken Lunge standen sich jeweils kleinzelliges Carcinom und Adenocarcinom bzw. Plattenepithelcarcinom und undifferenziertes Carcinom näher. Kleinzelliges Carcinom und Adenocarcinom scheinen einen mehr eigengesetzlichen Verlauf als die anderen Carcinomtypen zu zeigen, der in einem Fall durch chronische Regenerationsvorgänge und im anderen Fall durch die ständige mechanische Irritation aufgrund der Herztätigkeit begünstigt wird.

2.3.3.1. Histologie und Befall unterschiedlicher Abschnitte des Bronchialsystems (Abb. 14)

Wir treffen folgende Unterscheidung:

- zentral: alle Abschnitte des Bronchialsystems, die oberhalb der Teilung der Lappenbronchien in die Segmentbronchien liegen.
- segmental: darunter verstehen wir die Strecke vom Ursprung bis zur Teilung der Segmentbronchien.
- peripher: Sammelbezeichnung für die restlichen Abschnitte des respiratorischen Systems.

Kleinzelliges Carcinom

Beim kleinzelligen Carcinom nimmt die Häufigkeit seines Auftretens vom Zentrum zur Peripherie hin kontinuierlich und deutlich ab (von 70,6 % zentral über 23,5 % segmental auf 5,9 % peripher).

Plattenepithelcarcinom und undifferenziertes Carcinom

Plattenepithelcarcinome und undifferenzierte Carcinome treten zentral am häufigsten auf (50 % bzw. 52,8 %). Für die segmentale Lokalisation nimmt ihre Häufigkeit ganz beträchtlich ab (17,7 % bzw. 19,4 %), um dann für die Peripherie wieder auf ganz respectable 32,3 % bzw. 27,8 % anzusteigen.

Adenocarcinom

Das Adenocarcinom tritt von allen Carcinomtypen mit 45,8 % am häufigsten in der Lungenperipherie auf, so daß man es sogar etwas häufiger in der Peripherie als zentral findet.

Gesamtbetrachtung aller oben aufgeführten Carcinomformen (215 Fälle)

Am häufigsten kommen die zentral gelegenen Tumoren vor (54,9 %), dann folgen mit 26,0 % die peripher und mit 18,6 % die segmental gelegenen.

Diskussion

Um unsere Ergebnisse mit denen anderer Arbeiten vergleichen zu können, müssen wir einige Male das Bezugssystem wechseln. J. B. Walter und D. M. Pryce (1955) definierten:

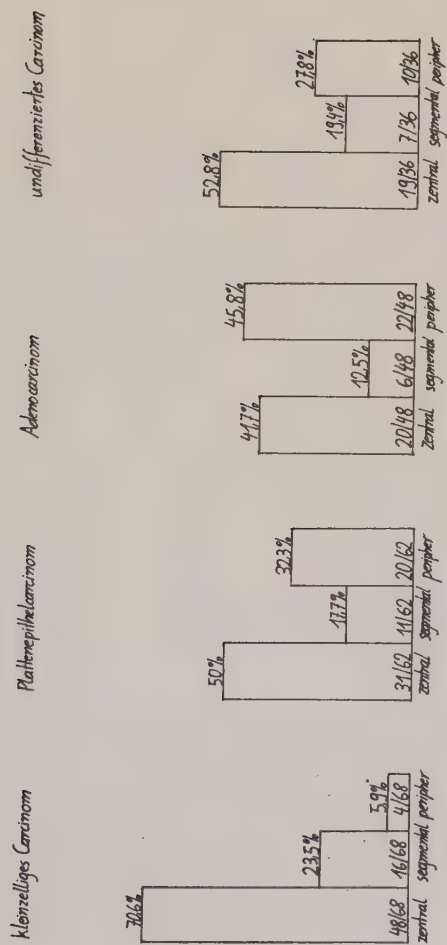


Abb. 14 Histologie und Befall unterschiedlicher Abschnitte des Bronchialsystems

- als zentral: den Ursprung der Stammbronchien bis zur Teilung der Segmentbronchien,
- als intermediär: alle anderen Bronchien, die noch mit dem bloßen Auge ausgemacht werden können
- und letztendlich als peripher: was noch übrig bleibt.

Um diese Ergebnisse nun mit unseren vergleichen zu können, legen wir das vereinfachte Einteilungsprinzip von G. Salzer zugrunde; dieser unterscheidet nur zwischen zentral und peripher, wobei zentral die Summe aller Stamm-, Lappen- und Segmentbronchien umfaßt. Die Ergebnisse beider Arbeiten werden auf diese Einteilung umgerechnet (Abb. 15).

Bei Perryman Collins (1958) wird zwischen Stammbronchus, Lappenbronchus und der restlichen "Lungenperipherie" unterschieden. So müssen wir hier Stamm- und Lappenbronchus zusammenfassen und den verbleibenden Lokalisationen gegenüberstellen (Abb. 16).

Für R. A. Willis (1967) kann man die gleiche Untergliederung wie beim letzten Vergleich verwenden:

R. A. Willis (1967)		eigene Ergebnisse	
Stamm- und Lappenbronchien	übrige Lokalisation	Stamm- und Lappenbronchien	übrige Lokalisation
69 (82,1 %)	6 (7,1 %)	118 (54,9 %)	96 (44,6 %)
In neun Fällen (10,7 %) liegt multifokales Auftreten oder unbekannter Sitz vor.		In einem Fall von Adenocarcinom (0,5 %) liegt ein diffuses, multifokales Auftreten vor.	

M. Eder und H. Finsterer (1973) werteten ihr Material nach der Einteilung von Salzer aus, wobei, wie schon erwähnt, nur zwischen zentral und peripher unterschieden wird. Kleinzellige Carcinome treten doppelt so häufig zentral wie peripher auf, das Plattenepithelcarcinom "tritt unter den peripheren Carcinomen zahlenmäßig am häufigsten auf, unter den zentralen Carcinomen steht es hinter den kleinzelligen Carcinomen an zweiter Stelle." Adenocarcinome sind peripher und zentral etwa gleich häufig, während undifferenzierte Carcinome zentral etwas häufiger auftreten als peripher.

	J. B. Walter und D. M. Pryce (1955)		eigene Ergebnisse	
	zentral	peripher	zentral	peripher
kleinzelliges Carcinom	12 (63,2 %)	7 (36,8 %)	64 (94,1 %)	4 (5,9 %)
Plattenepithel- carcinom	45 (64,3 %)	25 (35,7 %)	42 (67,7 %)	20 (32,3 %)
Adenocarcinom	--	24 (100 %)	26 (53,1 %)	22 (44,9 %) +)
undifferenziertes Carcinom	1 (11,1 %)	8 (88,9 %)	26 (72,2 %)	10 (27,8 %)
	<u>58 (47,5 %)</u>	<u>64 (52,5 %)</u>	<u>158 (73,5 %)</u>	<u>56 (26,0 %)</u>

+) ein Fall von
Adenocarcinom
tritt diffus,
multifokal auf

Abb. 15 Die Verteilung der histologischen Tumorformen im Bronchialsystem
bei J. B. Walter et. al. (1955) und in unserer Arbeit (nach dem ver-
einfachten Einteilungsprinzip von G. Salzer)

	Perryman Collins		eigene Ergebnisse	
	Stamm- und Lappenbronchien	übrige Lokalisationen	Stamm- und Lappenbronchien	übrige Lokalisationen
Kleinzelliges Carcinom	28 (75,7 %)	9 (24,3 %)	48 (70,6 %)	20 (29,4 %)
Plattenepithelcarcinom	102 (78,5 %)	28 (21,5 %)	31 (50,0 %)	31 (50,0 %)
Adenocarcinom	11 (34,4 %)	21 (65,6 %)	20 (40,8 %)	28 (57,1 %)
undifferenziertes Carcinom	48 (67,6 %)	23 (32,4 %)	19 (52,8 %)	17 (47,2 %)
	189 (70,0 %)	81 (30,0 %)	118 (54,9 %)	96 (44,6 %)
			+) ein Fall diffuses Auftreten	

Abb. 16 Ein Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens der verschiedenen Tumortypen in den Stamm- bzw. Lappenbronchien zwischen unserem Untersuchungsgut und dem von Perryman Collins

Der neuesten Arbeit über dieses Thema (von H. Barz, D. Barz 1982) liegt die gleiche Untergliederung in zentral, segmental und peripher wie in unserem Material zugrunde. Leider sind keine Zahlen für den Befall der Segmentbronchien genannt, so daß nur das Verhältnis von zentral zu peripher verglichen werden kann.

	H. Barz, D. Barz		
	zentral : peripher		
kleinzelliges Carcinom	267	: 19	14,1:1
Plattenepithelcarcinom	289	: 80	3,6:1
Adenocarcinom	53	: 23	2,3:1
undifferenzier- tes Carcinom	97	: 21	4,6:1
	706	: 143	4,9:1
	eigene Ergebnisse		
	zentral : peripher		
kleinzelliges Carcinom	48	: 4	12,0:1
Plattenepithelcarcinom	31	: 20	1,5:1
Adenocarcinom	20	: 22	1,0:1,1
undifferenzier- tes Carcinom	19	: 10	1,9:1
	118	: 56	2,1:1

Betrachtet man unser Gesamtergebnis (215 Fälle) im Vergleich zu der Arbeit von J. B. Walter und D. M. Pryce (1955), so kommt man zu ganz gegensätzlichen Feststellungen. Bei letzteren liegen nur 47,5 %, bei uns dagegen 73,5 % der Bronchialcarcinome in dem Abschnitt vom Ursprung der Stammbronchien bis zur Teilungsstelle in die Segmentbronchien. Bei Perryman Collins (1958) liegen 70,0 %, bei R. A. Willis (1967) 82,1 % und in unserer Arbeit 54,9 % im Stamm- bzw. Lappenbronchusbereich. Auch H. Barz und D. Barz (1982) zeigen in ihrer Arbeit deutlich das ungleich häufigere Auftreten zentral gelegener Carcinome.

Interessanter ist der Vergleich für die Verhältnisse bei den jeweiligen histologischen Typen. Das kleinzellige Carcinom zeigt am ausgeprägtesten das Überwiegen der, wie auch immer definierten zentralen Lokalisation. Dies stimmt gut mit dem Vorkommen der dem APUD-Zellsystem angehörenden (N. T. Raikhlin et al.) hellen Zellen überein, die F. Fröhlich bevorzugt in den großen Bronchien und an den Teilungsstellen von Bronchien und Bronchiolen gefunden hat.

Das Plattenepithelcarcinom tritt ebenfalls übereinstimmend häufiger in den zentralen Abschnitten des Bronchialsystems auf; die Verhältnisse beim undifferenzierten Carcinom sind im wesentlichen gleich.

Das Adenocarcinom liegt nach der Einteilung von Salzer bei J. B. Walter und D. M. Price (1955) zu 100 %, bei N. Eder und H. Finsterer (1973) etwa zur Hälfte und in unserer Arbeit zu 44,4 % peripher. Bei Perryman Collins, der zwischen Stamm-/Lappenbronchus und übrigen Lokalisationen (Peripherie) unterscheidet, sind die Ergebnisse unseren ähnlich. Er beobachtet in 65,6 %, wir in 57,1 %, die Entwicklung eines Adenocarcinoms in der Peripherie. H. und D. Barz finden Adenocarcinome doppelt so häufig "zentral" wie peripher, während sie bei uns in etwa gleich häufig auftreten. Innerhalb der jeweiligen Arbeiten ist jedoch das Adenocarcinom am häufigsten peripher gelegen. Dazu paßt auch die Feststellung von H. Hayek (1970), daß die kleinen Bronchialdrüsen "in den mittleren Bronchi besonders zahlreich (etwa eine Drüse je Quadratmillimeter) sind," dann "in den kleinen Bronchi stark an Zahl abnehmen" und in den Bronchioli letztendlich ganz fehlen. Das heißt, die Hauptmasse der Zellen, von denen das Adenocarcinom seinen Ausgang nehmen kann, liegt peripher der, wie auch immer definierten, zentral gelegenen Carcinome. Unter diesem Gesichtspunkt zeichnet sich eine Unterteilung in

- kleinzelliges Carcinom
- Plattenepithelcarcinom und undifferenziertes Carcinom
- und dem Adenocarcinom ab.

II. Die Metastasierung des Bronchialcarcinoms

3.1.1. Metastasierung, Alter und Geschlecht (Abb. 17)

Gesamtheit

Wenn man die Gesamtheit aller kleinzelligen Carcinome, Plattenepithelcarcinome, Adenocarcinome und undifferenzierten Carcinome (213 Fälle, da bei je einem Fall von kleinzelligem Carcinom und Adenocarcinom die Altersangabe fehlt) nach ihrem Metastasierungsgrad betrachtet, so kann man eine Abnahme mit zunehmendem Alter beobachten. So beträgt die Metastasierungsrate bis zum 40. Lebensjahr 100 %, um in den nächsten zwei Lebensjahrzehnten bei ca. 95 % (94,7 % bzw. 95,9 %) liegen zu bleiben. Vom 61. - 70. Lebensjahr fällt sie weiter auf 90,2 % und 82,5 % nach dem 71. Lebensjahr.

Männer

Wenn man von den 213 Tumorpatienten nur die Männer für sich auf das Metastasierungsverhalten mit zunehmendem Alter untersucht, so läßt sich die gleiche Tendenz wie oben feststellen. Die Tendenz zur Metastasierung beträgt in unserem Material bis zum 60. Lebensjahr praktisch 100 %, wenn man von dem Abfall zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr auf 93,3 % einmal absieht (dies bedeutet, daß von 15 Patienten in diesem Alter nur ein einziger keine Metastasen aufwies). Doch danach, zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr fällt die Metastasierungsrate auf 90,6 % und nach dem 70. Lebensjahr auf 79,6 %.

Frauen

Schwierig ist die Auswertung bei den Frauen, da uns insgesamt über alle Altersstufen nur 48 Fälle vorliegen. So sind unsere Ergebnisse für weiterreichende Schlüsse nur unter Vorbehalt heranzuziehen. Bis zum 50. Lebensjahr verhält es sich mit einer Metastasierungsrate von 100 % nahezu so wie bei den Männern. Doch dann weicht der Kurvenverlauf für die Frauen von dem der "Gesamtheit aller Fälle" und dem der "Männer" ab. Nach einem Rückgang auf 81,8 % zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr ermitteln wir einen Anstieg auf 88,9 % im 7. Lebensjahrzehnt und gar auf 100 % nach dem 70. Lebensjahr.

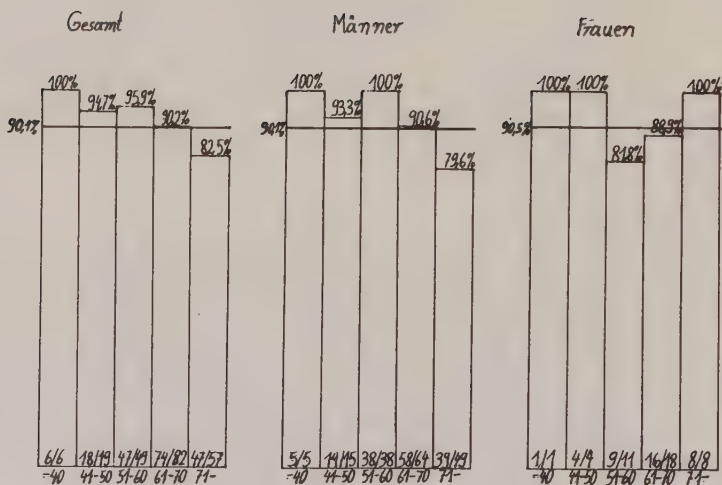


Abb. 17 Die Häufigkeit der in der jeweiligen Altersstufe lymphogen und/oder hämatogen metastasierten Bronchialcarcinome

a) für alle 213 Tumorpatienten

b) und c) jeweils nur für Männer bzw. Frauen

3.1.1.2. Diskussion

Dieses Ergebnis ist eher im Sinne einer nahezu gleichbleibend hohen Metastasierungstendenz zu interpretieren, wenn man sich die absoluten Zahlen für die jeweiligen Altersstufen vergewärtigt (1/1, 4/4, 9/11, 16/18, 8/8). Es kann auch keine unterschiedliche Metastasierungstendenz zwischen Mann und Frau angenommen werden, was auch die durchschnittliche Metastasierungsrate für alle Frauen (90,5 %) und alle Männer (90,1 %) bekräftigt.

Auch S. Galluzzi und Payne (1955) untersuchten den Zusammenhang zwischen Häufigkeit der Metastasen, Geschlecht und Lebensalter. Ihnen erschien es, daß die Frauen im Alter unter 45 Jahren eine niedrigere, diejenigen über 45 Jahren aber eine höhere Metastasierungsrate aufwiesen als die Männer. Dieses Ergebnis und vor allem die Feststellung, daß die Absiedlungsrate für Frauen um die 45 Jahre ein Maximum erreichte, während sie für Männer mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich abnahm, veranlaßte Galluzzi und Payne, einen möglichen Einfluß des Hormongleichgewichtes auf die Entwicklung von Metastasen nicht völlig auszuschließen.

Auch unsere eigenen Ergebnisse lauten so, daß diese Frage nicht entschieden werden kann; Übereinstimmung herrscht nur bei den Männern.

W. v. Mielecki (1913) bestätigt zumindest unser Gesamtergebnis, indem er feststellt: "Je älter das Individuum, desto geringer die Zahl der Metastasen."

Und auch W. Kikuth (1925) sieht die allgemeine Regel bestätigt, die besagt, daß ein Carcinom, je frühzeitiger es auftritt, um so bösartiger verläuft.

3.1.2.1. Organmetastasierung, Alter und Geschlecht (Abb. 18)

In der Hoffnung, doch noch irgendeinen stichhaltigen Geschlechtsunterschied zu finden, betrachten wir uns die häufigsten Metastasierungsorgane einmal näher.

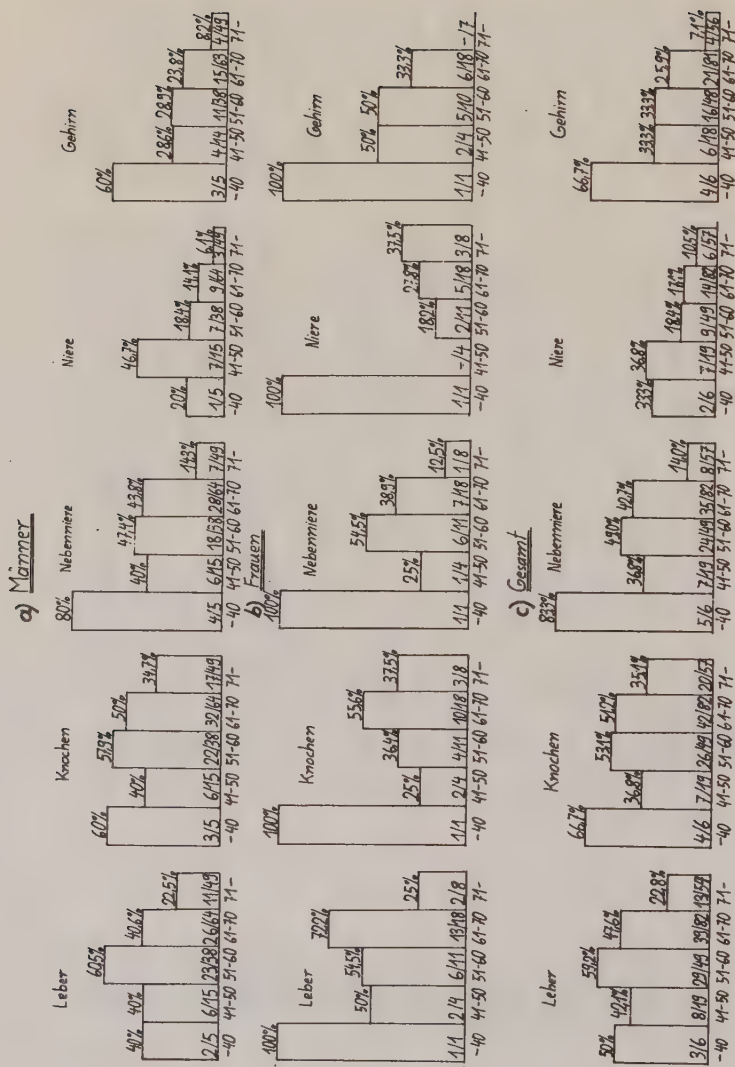


Abb. 18 Die Häufigkeit der verschiedenen Organmetastasen mit zunehmendem Lebensalter

- a) bei den Männern
- b) bei den Frauen und
- c) für beide Geschlechter gemeinsam

Männer

Der Befall der Männer an allen hier betrachteten Metastasierungsorganen nahm ab dem 6. Lebensjahrzehnt ständig ab, wobei das Absinken der Quote zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt meist nicht so stark ausfällt wie zwischen dem 7. Lebensjahrzehnt und den darauffolgenden Jahren. Uneinheitlicher verhält es sich in den Jahren vor dem 6. Lebensjahrzehnt, wobei anzumerken ist, daß sich die Prozentzahlen für die Jahre bis zum 41. Lebensjahr auf ganze fünf Fälle beziehen. Die Werte für das 5. Lebensjahrzehnt liegen für Leber, Knochen und Nebennieren doch einigermaßen deutlich unter denen für das 6. Lebensjahrzehnt, für das Gehirn liegen sie etwa gleich hoch, während die Niere sich gegenteilig verhält. Auf die Beurteilung der Werte bis zum 40. Lebensjahr wird hier verzichtet. Läßt man die Zahlen für die ersten Jahre unberücksichtigt, weisen die Bronchialcarcinome bei den Männern für die Jahre zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr die höchsten Metastasierungsraten in Leber, Knochen, Nebenniere und, mit Einschränkung, ins Gehirn auf, die höchste Metastasierungsrate in die Nieren wird im vorausgehenden Lebensjahrzehnt erreicht.

Frauen

Auch bei den Frauen seien zunächst die drei höchsten Altersstufen betrachtet. Der Befall von Nebennieren und Gehirn zeigt ab dem 51. Lebensjahr einen steten deutlichen Abfall. Für Leber und Knochen liegt der Wert für das 7. Lebensjahrzehnt relativ deutlich über dem des davorliegenden Jahrzehnts und erreicht somit in diesem Altersabschnitt ein Maximum, um in den Jahren danach wieder abzufallen. Die Niere wiederum wird mit steigendem Alter immer häufiger befallen. Wie oben unterbleibt auch hier die Beurteilung der Zahlen vor dem 40. Lebensjahr, da lediglich eine einzige Frau in diesem Altersabschnitt von einem Bronchialcarcinom befallen war. Mit Einschränkung und Vorsicht seien auch die Werte für das 5. Lebensjahrzehnt genannt, da diese im wesentlichen alle unter den Werten für das 6. Lebensjahrzehnt liegen.

Vergleich der Metastasierung bei Männern und Frauen

Im Vergleich zu den Männern ist auffallend, daß die Frauen die höchste Metastasierungsrate in Leber und Knochen erst ein Jahrzehnt später aufweisen als die Männer. Noch krasser zeigt sich dies an der Niere; während bei den Männern sie am häufigsten in den Jahren zwischen 41. und 50. Lebensjahr betroffen ist, erfolgt dies bei den Frauen erst nach dem 70. Lebensjahr. Praktisch keine Unterschiede weist hingegen die Metastasierung in Gehirn und Nebennieren auf.

Gesamtbetrachtung

In der Gesamtbetrachtung fallen die Werte vom 6. Lebensjahrzehnt gegenüber dem darauffolgenden Jahrzehnt nur unwesentlich ab, um für die Jahre nach dem 70. Lebensjahr um so stärker abzusinken. Für das 5. Lebensjahrzehnt liegen die Werte im Vergleich zum 6. entweder niedriger, wie dies bei Leber, Nebenniere, Knochen beobachtet werden kann, oder gleich hoch, wie dies für das Gehirn zutrifft. Nur die Werte für den Befall der Niere liegen deutlich über denen der darauffolgenden Altersstufen. Im übrigen ist es nicht verwunderlich, daß die Gesamtbetrachtung im wesentlichen dem Verlauf bei den Männern folgt, denn diese stellen den größten Teil der Fälle dar.

3.1.2.2. Diskussion (Abb. 19)

In dieser speziellen Fragestellung haben wir zum Vergleich leider nur die Arbeit von S. Galluzzi und P. M. Payne (1955). Dort finden sich lediglich Diagramme zu diesem Thema, ohne daß sie näher erläutert wären. Es wird lediglich festgestellt, daß Nebennierenmetastasen bei männlichen, schon in jungen Jahren verstorbenen Patienten, besonders charakteristisch seien. Dies bestätigt sich auch in unserer Arbeit. Bei den Frauen haben wir die Jahre bis zum 40. Lebensjahr nicht berücksichtigt, da in diesem Zeitraum nur ein Patient gestorben ist. Für die verglichenen fünf Organe fand sich in unserem Material in allen Fällen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr mehr oder weniger deutlich die Tendenz zu einer höheren Metastasierungsrate bei den Frauen, als dies bei den Männern der Fall ist. Dies zeigt sich auch, allerdings weniger deutlich und beschränkt auf Leber und Niere, bei Galluzzi und Payne. Sie zeigen auch für das Gehirn ein zeitlich später gelegenes Maximum der Metastasenhäufigkeit bei Frauen auf.

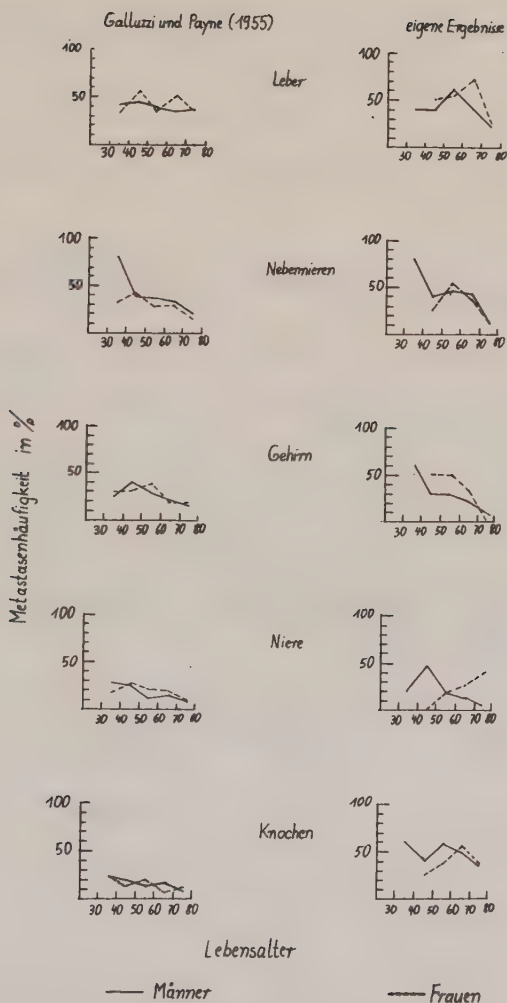


Abb. 19 Gegenüberstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Organmetastasen mit zunehmendem Lebensalter bei Galluzzi und Payne (1955) und in unserer Arbeit

G. Schettler (1980) stellt fest: "Beim weiblichen Geschlecht besteht während des generationsfähigen Lebensabschnittes ein hormoneller Schutz gegenüber der Arteriosklerose. Jenseits der Menopause steigt die Morbiditätskurve steil an und erreicht ihr Maximum durchschnittlich ein Jahrzehnt später als die des Mannes." Somit wäre denkbar, daß sich die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen nachteilig auf eine Metastasierung auf dem Blutweg auswirken bzw. die weiblichen Hormone einen wie auch immer gearteten Schutzfaktor gegen eine hämatogene Aussaat darstellen.

3.1.3.1. Metastasierungsrate (hämatogen/lymphogen) und Lebensalter (Abb. 20)

Metastasierung auf lymphogenem und/oder hämatogenem Weg

Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Metastasierungs-häufigkeit stetig ab.

Doch nun zur Unterscheidung der lymphogenen von der hämatogenen Metastasierung. Zunächst einmal ist festzustellen, daß bei der Betrachtung aller Carcinome aus den vier histologischen Haupttypen eine höhere Metastasierungsrate auf lymphogenem (84,5 %, 180/213) als auf hämatogenem Weg (77,9 %, 166/213) vorhanden ist. An dieser Tatsache ändert sich nichts, wenn man die Durchschnittswerte der einzelnen histologischen Typen vergleicht:

	hämatogen	lymphogen
Kleinzelliges Carcinom	89,6 %	97,0 %
Plattenepithelcarcinom	61,3 %	69,4 %
Adenocarcinom	79,2 %	83,3 %
undifferenziertes Carcinom	83,3 %	88,9 %

Hämatogene Metastasierung

Die hämatogene Metastasierung zeigt einen stetigen Rückgang mit zunehmendem Lebensalter: bis 40 Jahre 100 % (6/6), dann 89,5 % (17/19) im 5., 87,8 % (43/49) im 6. und 82,9 % (68/82) im 7. Lebensjahrzehnt, darauf ein drastischer Abfall nach dem 70. Lebensjahr auf 56,1 % (32/57).

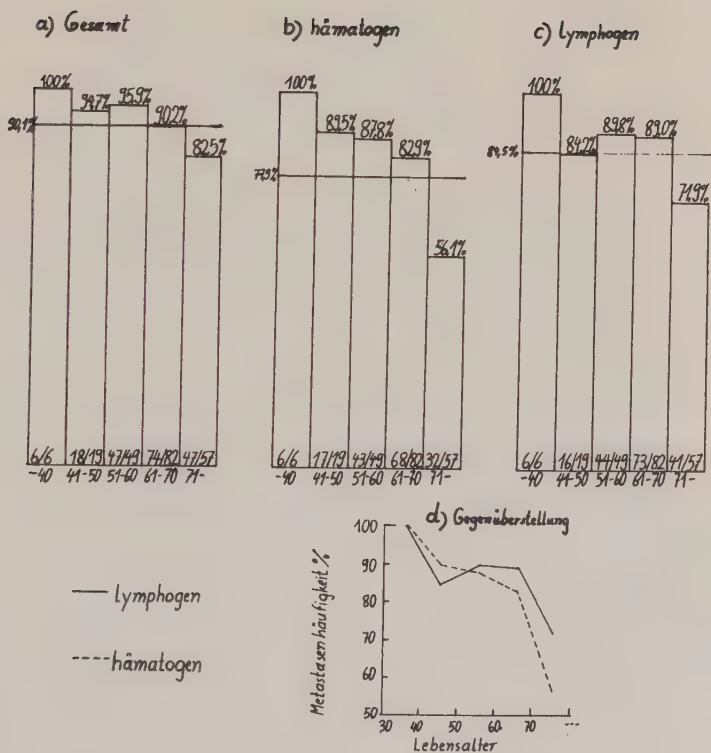


Abb. 20 Die Häufigkeit von

- lymphogenen und/oder hämatogenen Metastasen
- hämatogenen Metastasen
- lymphogenen Metastasen in den jeweiligen Altersklassen
- Gegenüberstellung der Metastasierung auf dem Lymph- bzw. Blutweg mit zunehmendem Alter

Lymphogene Metastasierung

Zur lymphogenen Metastasierung ist zu bemerken, daß sie bis zum 40. Lebensjahr ebenfalls 100 % beträgt. Der Wert zwischen dem 41. und dem 50. Lebensjahr von 84,2 % (16/19), welcher als einziger unter den entsprechenden Werten der hämatogenen Metastasierung (89,5 %) liegt, darf nicht überbewertet werden, denn hätte nur ein Fall mehr lymphogen metastasiert, wäre der gleiche Prozentsatz wie für die hämatogene Metastasierung erzielt worden. Für die übrigen Lebensjahrzehnte ist die lymphogene Metastasierung stets stärker als die hämatogene; ja mehr noch, mit zunehmendem Lebensalter wird die Differenz stetig größer. Für die Jahre bis zum 60. Lebensjahr liegen lymphogene und hämatogene Metastasierungen gleich häufig vor, während für die Jahre danach die lymphogene überwiegt. Zusammenfassend kann man feststellen, daß bis zum 60. Lebensjahr folgendes gilt: hat ein Bronchialcarcinom bis zu diesem Lebensalter nachweislich lymphogen metastasiert, so kann man davon ausgehen, daß auch schon hämatogene Metastasen vorliegen.

	lymphogen	hämatogen	Diff.
zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr	89,8 %	87,8 %	2,0 %
zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr	89,0 %	82,9 %	6,1 %
nach dem 70. Lebensjahr	71,9 %	56,1 %	15,8 %

3.1.3.2. Diskussion

Zunächst kann man gemeinsam mit W. Kikuth (1925) feststellen, "daß, je frühzeitiger ein Carcinom auftritt, es desto bösartiger verläuft" oder sinngemäß mit S. Galluzzi und P. M. Payne (1955), "daß mit zunehmendem Alter die Tendenz zur Metastasierung geringer wird". Diese Abnahme betrifft vorwiegend die hämatogene Metastasierung, wenn sich auch die lymphogene allmählich dieser Tendenz nicht entziehen kann. Was das Überwiegen der lymphogenen Metastasierung betrifft, so herrscht Übereinstimmung mit den Arbeiten von Abrams H. L., Spiro R., Goldstein N. (1950), wo die "mediastinalen Lymphknoten bei weitem am häufigsten befallen waren" und mit der Arbeit von W. Kikuth (1925), der feststellt: "Die regionären Lymphknoten waren in fast allen Fällen metastatisch befallen." Ähnliches äußerte auch R.A. Willis (1967).

Zwei Feststellungen seien noch herausgehoben, da sie einer näheren Betrachtung bedürfen. Die erste stammt von W. v. Mielecki (1913), der schreibt: "Was das zeitliche Auftreten der Lymphdrüsenmetastasen betrifft, so kann man annehmen, daß es zumeist die ersten Metastasen überhaupt sind, die der Primärtumor verursacht." Zum anderen stellen A. S. Soorae und R. Abbey Smith (1977) fest, daß der Befall der hilären und mediastinalen Lymphknoten weitgehend unabhängig von der Tumorgroße ist. Von 295 untersuchten Patienten hatten 50,6 % einen Befall der hilären Lymphknoten. Wenn man davon nun all diejenigen Carcinome betrachtet, die größer als sieben Zentimeter im Durchmesser sind, so liegt die Rate der hilären Lymphknotenmetastasen bei 50,7 %. Gleiches gilt sinngemäß auch für die mediastinalen Lymphknoten (15,8 % zu 16,4 %). Diese Ergebnisse lassen sich nur so erklären, daß die Bronchialcarcinome schon sehr früh lymphogen metastasieren.

H. v. Hayek fand auch ein morphologisches Substrat, was hierzu paßt: "Das innere Lymphgefäßnetz liegt mit dem hier an der Grenze zwischen Bronchus und Bronchiolus beginnenden bronchialen Venennetz zwischen Faserhaut und Muskelhaut des Bronchus. In dieses münden einzelne Lymphgefäße aus der Schleimhaut, die durch die Muskelhaut durchtreten. Eine bemerkenswerte Beziehung der Bronchialschleimhaut zu Lymphgefäßen finde ich gelegentlich bei den im Bereich der Bronchi und Bronchioli vorkommenden, die Muskularis durchsetzenden Divertikeln der Schleimhaut, deren Epithel sich ganz eng an ein Lymphgefäß anlegen kann, das außerhalb der Muskularis gelegen ist."

3.1.4.1. Metastasierungsrate (hämatogen/lymphogen) und Lokalisation (zentral, segmental, peripher)

Ergebnisse (Abb. 21)

Betrachtet man alle Carcinome der vier histologischen Haupttypen gemeinsam (insgesamt 214 Fälle, da ein Fall von Adenocarcinom diffus ausgedehnt), so stellen wir für die verschiedenen Lokalisationen durchweg eine höhere Metastasierungsrate auf dem Lymphwege als auf dem Blutwege fest.

	lymphogen	hämatogen
zentral	88,1 % (104/118)	81,4 % (96/118)
segmental	95,0 % (38/ 40)	85,0 % (34/ 40)
peripher	69,6 % (39/ 56)	66,1 % (37/ 56)

Dabei weisen Carcinome, die ihren Ausgang von einem Segmentbronchus nehmen, gegenüber den anderen Lokalisationen sowohl lymphogen wie hämatogen die höchste Metastasierungsrate auf. Die peripher gelegenen Tumoren zeigen dagegen jeweils die niedrigste. Auch haben in der Peripherie weit mehr Fälle nicht metastasiert (21,4 %; 12/56) als dies bei zentraler (6,8 %; 8/118) oder intermediärer Lokalisation (2,5 %; 1/40) der Fall ist.

3.1.4.2. Diskussion

Die Tendenzen von H. Barz und D. Barz (1982) werden durch unsere Arbeit voll bestätigt. Nur bei den Metastasierungsraten liegen in unserer Arbeit durchweg höhere Zahlenwerte vor, Abb. 22

Nun betrachten wir den Aufbau der verschiedenen Leitungsstrukturen in der Lunge, beschrieben, wenn keine anderen Quellen zitiert sind, frei nach H. v. Hayek (1970).

"Die Adventitia der Lungenarterien ist im Verhältnis zu den übrigen Eingeweidearterien und den Arterien der Extremitäten nur schwach ausgebildet." Nach H. Frick, H. Leonhardt, D. Starck sind Lungensegmente "bronchoarterielle Segmente, da sich parallel mit den Bronchien auch die Lappenäste der A. pulmonalis aufteilen." (Abb. 23)

Zum venösen Schenkel siehe Abb. 24.

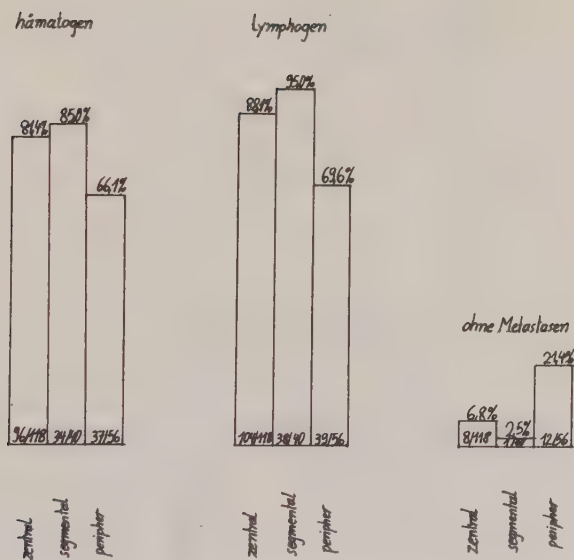


Abb. 21 Die hämatogene und lymphogene Metastasierungsrate für die verschiedenen Abschnitte des Bronchialsystems

	Anzahl d. Fälle	Metastasierung (%)		
		hämato-gen	lymphogen	ohne Metastasen
Stamm- oder Lappenbronchus	H. Barz, D. Barz eigene Ergebnisse 706	71,7 % 81,4 %	80,7 % 88,1 %	9,9 % 6,8 %
Segment-bronchus	H. Barz, D. Barz eigene Ergebnisse 151 40	82,8 % 85,0 %	80,8 % 95,0 %	6,6 % 2,5 %
peripherer Sitz	H. Barz, D. Barz eigene Ergebnisse 143 56	61,5 % 66,1 %	62,2 % 69,6 %	19,6 % 21,4 %

Abb. 22 Vergleich der lymphogenen bzw. hämatogenen Metastasierungsraten für die verschiedenen Abschnitte des Bronchialsystems bei H. und D. Barz mit unseren Ergebnissen

Im einzelnen nun der Aufbau der Media:

Arterieller Schenkel:	Anzahl der elastischen Platten	Anzahl der Ringmuskelschichten
Stamm der A. pulmonalis	ca. 30	ca. 30
Arterie von 6 mm Weite	ca. 10	ca. 10
Arterie von 2 mm Weite kleinere Arterien	6 elastische Netze, als Platten bleiben nur noch die Kugelige und innerste Schicht erhalten! Elastica interna bzw. externa	5 3-4
Arteriolen	Silberfasern und zartes Längsfaser- netz der Elastica interna	unvollständige Muskelbekleidung mit muskelfreien Stellen
Präcapillaren	Silberfasern und zartes Längsfaser- netz der Elastica interna	Muskulatur fehlt vollständig

Abb. 23 Histologie des arteriellen Schenkels der Lungenstrombahn

Venöser Schenkel:	Bindegewebe	Muskulatur
Postcapillaren	Fasernetz aus Gitterfasern und ringförmig verlaufenden elastischen Fasern (außen gelegentlich von alveolären Capillarnetzen bekleidet)	Muskulatur fehlt vollständig
Venulae	direkter Übergang der elastischen Wandfasern in die Alveolarfasern, dadurch fest ins Lungengewebe eingebaut	vereinzelte Muskelfasern in der Wand, sonst muskelfrei
kleinere Venen	von der Grenzmembran des Lungenparenchyms durch lockeres Gewebe getrennt	
Venen	starker Gehalt an Kollagenfasern, elastische Netze an Stelle von Platten, unscharfe Abgrenzung zwischen Media und Adventitia	locker angeordnete Ringmuskelfasern

Abb. 24 Histologie des venösen Schenkels der Lungenstrombahn

Für die Adventitia der Lungenvenen gilt, daß sie "reichlich, vorwiegend in der Längsrichtung verlaufende Kollagenfasern, außerdem elastische Fasern und Muskulatur" enthält. "Die Wurzelvenen der V. v. pulmonales verlaufen in den Bindegewebssepten zwischen den Lungensegmenten und schließen sich erst in Hilusnähe den bronchoarteriellen Leitungen an." (H. Frick, D. Starck, H. Leonhardt 1978). Über den Aufbau des Lymphsystems in der Lunge siehe Abb. 25.

Aus dem oben angeführten kann man erkennen, daß das Lymphgefäßsystem aufgrund seiner Wandstruktur und besonderen Beziehung zur Bronchialschleimhaut am ehesten zur Metastasierung prädisponiert ist. Die nächst schwächere Struktur vom Aufbau her sind die Venen mit ihrem niedrigen Gefäßinnendruck. Gut gegen tumorösen Einbruch sind dagegen die Arterien isoliert, wobei zusätzlich die Strömungsrichtung in die Peripherie und der höhere Gefäßinnendruck die hämatogene Aussaat an dieser Stelle erschweren. Spencer (1977): "Die direkte Ausbreitung innerhalb der Lunge dürfte häufig zu einer Invasion von Ästen der pulmonalen Venen führen und zu einer Kompression der größeren Teilungszweige der pulmonalen Arterien, obwohl letztere selten direkt infiltriert sind." In der Peripherie der Lunge sind die Lymphgefäße und Venen viel dünner gestreut als im Bereich der Bronchien, wo noch zusätzlich zur größeren Dichte besondere Beziehungen zur Schleimhaut bestehen. Damit könnte man erklären, daß sowohl die lymphogene wie hämatogene Metastasierungsrate für die peripher gelegenen Bronchialcarcinome am niedrigsten ist. Daß andererseits die zentral gelegenen Tumoren weniger häufig metastasieren als die in den Segmentbronchien lokalisierten, läßt sich mit der zunehmend widerstandsfähigeren Wandstruktur der zentralen venösen und lymphogenen Sammelgefäße erklären.

3.1.5.1. Organmetastasierung aus dem rechten bzw. linken Lungenflügel (Abb. 26)

Keine wesentliche Seitendifferenz findet sich bei der Metastasierung in den Knochen (rechts 46,5 % zu links 45,2 %) und in die Niere (rechts

Verbleibt noch das Lymphgefäßsystem:	
Septa interalveolaria: Nachbarschaft der Bronchioli alveolares an der Grenze von Arterien und Arteriolen: Bereich der Bronchi:	vollständiges Fehlen der Lymphgefäße Beginn der periarteriellen Lymphgefäße mit Blindsäcken, bleiben aber noch außerhalb der Muscularis erst hier kann regelmäßig ein äußeres und inneres Lymphgefäßnetz der Bronchialwand unterschieden werden. Das innere Lymphgefäßnetz liegt zusammen mit dem bronchialen Venennetz zwischen Paserhaut und Muskelhaut des Bronchus und erhält Zufluß von Lymphgefäßen aus der Schleimhaut, die durch die Muskelhaut hindurchtreten. Zusätzlich gibt es im Bereich der Bronchi und Bronchioli kommende, die Muscularis durchsetzende Divertikel der Schleimhaut, deren Epithel sich ganz eng an ein Lymphgefäß anlegen kann, das außerhalb der Muscularis gelegen ist. St. Aubik fand "ähnlich wie Bastianini und Comparini (1968) mehr Lymphgefäße in der Nähe der Arterien als im Bereich der Venen." Zusammenfassend kann man sagen: "Im intralobulären Abschnitt des Peribronchiums sind nur die Arterien von Lymphgefäßen umgeben (periarteriell Geflecht). Um die Luftwege herum finden sich Lymphgefäße nur von den Bronchien an hiluswärts (peribronchiales Geflecht)." Dazu kommen noch "die besonderen Bauigenschaften der Lymphkapillaren", die "echte Endothelporen" besitzen und "häufig keine Basallamina erkennen" lassen (St. Aubik).

Abb. 25 Aufbau des Lymphsystems in der Lunge

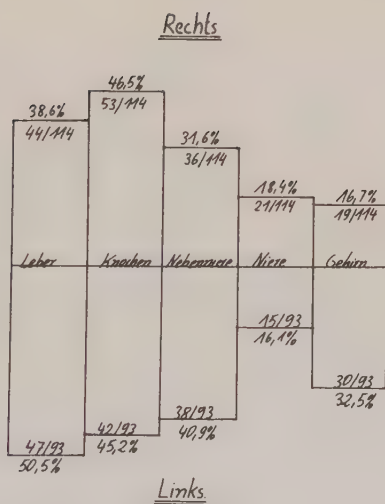


Abb. 26 Der Befall der aufgeführten Metastasierungsorgane für die im linken bzw. rechten Lungenflügel lokalisierten Bronchialcarcinome

18,4 % zu links 16,1 %). Anders ist es bei Leber, Nebenniere und Gehirn; hier metastasieren die in der linken Lungenhälfte lokalisierten Tumoren deutlich stärker.

	links	rechts
Leber	50,5 %	38,6 %
Nebenniere	40,0 %	31,6 %
Gehirn	32,5 %	16,7 %

3.1.5.2. Diskussion

Bei Durchsicht der entsprechenden Literatur (u. v. Hayek 1970) gibt es keine Hinweise auf eine grundsätzlich unterschiedliche systematische Anordnung und Verzweigung der Lungenvenen in der rechten bzw. linken Lunge. Somit ist vom rein strukturellen auch kein Grund für eine unterschiedliche hämatogene Metastasierung gegeben. Es ergibt sich die Frage, ob nicht möglicherweise unter dem Einfluß der mechanischen Herztätigkeit auf der linken Thoraxseite die Tumorzelembolien leichter ausmassiert werden können. Doch warum gilt dann eine verstärkte Metastasierung der Carcinome in der linken Lungenhälfte nicht generell für alle Organe? Spielt vielleicht das bevorzugte Vorkommen eines histologischen Typs in einem bestimmten Lungenabschnitt eine Rolle?

3.1.6.1. Organmetastasierung aus den Ober- bzw. Unter- und Mittellappen der Lunge (Abb. 27)

Im großen betrachtet ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede. Nahezu identisch sind die Werte für die Metastasierung in Leber, Nebenniere und Gehirn, also in all die Organe, die eine Seitendifferenz bei der Metastasierung aus dem linken bzw. rechten Lungenlappen aufweisen. Für den Knochen ergibt sich ein verstärkter Befall bei Sitz des Bronchialcarcinoms im Oberlappen; die Niere hingegen weist häufiger Metastasen bei einem "Streuherd" im Unter- bzw. Mittellappen auf.

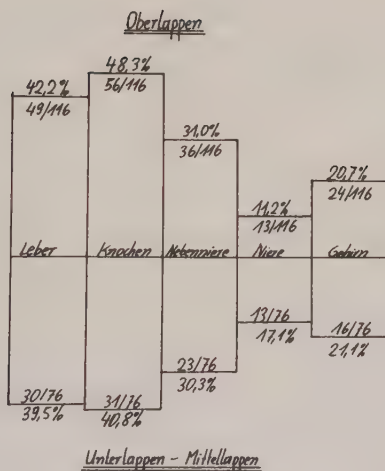


Abb. 27 Der metastatische Befall der aufgeführten Organe für die in den Ober- bzw. Unter- und Mittellappen gelegenen Bronchialcarcinome

3.1.6.2. Diskussion

Die Verteilung der Durchblutung "folgt im wesentlichen dem hydrostatischen Druck und ist über den basalen Lungenabschnitten in aufrechter Körperhaltung etwa doppelt so groß wie über den apikalen. Im Liegen gleichen sich diese Durchblutungsunterschiede aus." (J. Lissner, O. Hug 1979). Die Unterschiede haben offensichtlich keine Auswirkungen auf die Metastasierungsrate, denn alles in allem spielt es keine Rolle, ob die Bronchialcarcinome im Ober- bzw. Unter-/Mittellappen lokalisiert sind.

3. .1. Häufigkeit extrapulmonaler Metastasen

Die Auswertung der 234 nicht operierten Fälle erbrachte folgendes Ergebnis:

Knochen	108	46,2 %
Leber	101	43,2 %
Nebenniere	85	36,3 %
Gehirn	54	23,1 %
Eieren	40	17,1 %
Schilddrüse	35	15,0 %
Pankreas	8	3,4 %
Haut	8	3,4 %
Milz	8	3,4 %
Duodenum, Jejunum,		
Ileum	5	2,1 %
Colon	2	+ 0,9 %
Rektum	1	+ 0,4 %
Intestinum	8	3,4 %
Magen	7	3,0 %
Myokard	6	2,6 %
Hypophyse	4	1,7 %
Peritoneum	2	0,9 %

je einmal betroffen waren:

Prostata
Hoden
Ovar
Uterus
Harnblase
Zwerchfell
Zungengrund
Tonsille
Großes Netz

3.2.2. Diskussion

Es folgt nun ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Arbeiten, wobei nur die elf, auf der separaten Tabelle angeführten Organe berücksichtigt sind. Abb. 28 und 29

Auffallend an unseren Ergebnissen ist der überaus starke Befall des Knochens, der damit vor der Leber die häufigste Lokalisation in unserem Material überhaupt ist. Dieses Ergebnis weist keine andere der hier aufgeführten Arbeiten auf. An dieser Stelle soll auf die Monographie von L. Weiss und H. A. Gilbert (1981) verwiesen werden, worin festgestellt wird, daß in 30-40 % der autoptischen Untersuchungen von Patienten mit einem Bronchialcarcinom Knochenmetastasen nachgewiesen werden können. Szintigraphische Ergebnisse hingegen lassen den Schluß zu, daß die tatsächliche Häufigkeit von Skelettmetastasen beim Bronchialcarcinom signifikant höher liegen dürfte (Oyamada et al 1978).

In den bekanntermaßen am häufigsten betroffenen Organen wie Leber, Knochen und Nebenniere haben wir mit die höchste Metastasierungsrate, während wir bei Niere, Gehirn, Pankreas, Milz, Herzmuskel und Haut im allgemeinen Durchschnitt liegen. Auch die Schilddrüse ist im Vergleich zu anderen Autoren bei uns häufiger Sitz von Metastasen. Schon Ochsner und De Bakey (1942) schreiben sinngemäß, daß es einige unterschiedliche Meinungen darüber gibt, welche die nächst häufig befallenen Metastasierungsorgane sind und stellen dazu fest, daß dies zu einem großen Anteil auf der Sorgfalt, die bei der jeweiligen autoptischen Untersuchung verwandt wird, beruht. Wir stimmen mit Ochsner und De Bakey überein, wenn sie die Bedeutung des hämatogenen Metastasierungsweges gerade für die Fernmetastasen in Gehirn, Nieren, Nebennieren, Knochen und Leber betonen.

Im folgenden setzen wir uns mit den Durchblutungsverhältnissen der verschiedenen Organe auseinander. Dazu wurden Materialien aus verschiedenen Quellen zusammengetragen. Abb. 30

Sieht man sich die Durchblutungs- und die Häufigkeit der jeweiligen Organmetastasen an, so erkennt man, daß die hier genannten Zahlen nicht so einfach zu deuten sind. Es sei auch ausdrücklich betont, daß die hier genannten Werte für die Durchblutungs- und Durchblutungs- pro Minute mehr als grobe Richtzahlen verstanden werden sollen. Der Anteil der A. hepatica an der arteriellen Durchblutung der Leber sei im folgenden mit 50 % angesetzt. Die Werte für die Leber (wie die Metastasenhäufigkeit in % und Durch-

Jahr- gang	An- zahl	Leber	Knochen	N.N.	Niere	Gehirn	Herz + Perikard	Pankreas	Gastro intestinal	Haut	Milz	Schild- drüse
1913 W. v. Mielecki	17	23,5 %	11,7 %	11,7 %	5,8 %	35,2 %		5,8 %	5,8 %			
1925 M. Kikuth	179	39,1 %	26,8 %	11,7 %	14,0 %	17,3 %	2,2 % (+)	6,1 %			1,1 %	2,7 %
1929 S. L. Simpson	139	32,4 %	----	29,5 %	10,1 %	13,7 %		18,0 %	5,7 %	2,9 %	3,6 %	2,9 %
1930 J. Maxwell	184	32,6 %	----	17,4 %	15,8 %		11,4 %	11,4 %			2,7 %	
1934 I. A. Kraft	150	38,6 %	15,3 %	33,6 %	20,0 %	4,6 %	4,6 % (+)	6,6 %			2,6 %	
1941 A. Ochener De Bakey	3.047	33,3 %	21,3 %	20,3 %	17,5 %	16,5 %	12,7 %	7,3 %	4,3 %	3,6 %	3,5 %	2,3 %
1950 H. L. Abrams R. Spiro N. Goldstein	160	40,0 %	32,5 %	35,6 %	22,5 %	42,9 %	31,3 % 7,5 % (+)	10,0 %	10,6 %		9,4 %	2,5 %
1955 S. Galluzzi P. M. Payne	741	39,3 %	14,6 %	33,5 %	15,4 %	25,7 %		11,6 %			5,3 %	3,6 %
1960 G. Gabler I. Peckholz	51	58,0 %	55,1 %	56,3 %	33,3 %	22,9 %	2,0 % (+)		11,4 %	6,9 %	10,2 %	28,6 %
1967 R. A. Willis	84	47,0 %	25,0 %	40,0 %	----	33,3 %	----	----	----	----	----	----
1982 H. Barz D. Barz	1.283	38,7 %	34,2 %	26,0 %	16,0 %	21,3 %	2,1 % (+)	6,2 %			3,4 %	8,5 %
1983 eigene Ergeb- nisse	234	43,2 %	46,2 %	36,3 %	17,1 %	23,1 %	2,6 % (+)	6,8 %	3,0 %	3,4 %	3,4 %	15,0 %

+) nur Myokard

Abb. 28 Der Befall der aufgeführten Metastasierungsorgane des Bronchialcarcinoms in verschiedenen Arbeiten

Leber	Knochen	N.N.	Niere	Gehirn	Pankreas	Milz	Schild- krüse	Herz- muskel	Herzmuskel Perikard	Haut
58,0 %	55,1 %	56,3 %	33,3 %	42,9 %	18,0 %	10,2 %	28,6 %	7,5 %	31,3 %	6,9 %
47,0 %	46,2 %	40,0 %	22,5 %	35,2 %	11,6 %	9,4 %	15,0 %	4,6 %	12,7 %	3,6 %
43,2 %	34,2 %	36,3 %	20,0 %	33,3 %	11,4 %	5,3 %	8,5 %	2,6 %	11,4 %	3,4 %
40,0 %	32,5 %	35,6 %	17,5 %	25,7 %	10,0 %	3,6 %	3,6 %	2,2 %		2,9 %
39,3 %	26,8 %	33,6 %	17,1 %	23,1 %	7,3 %	3,5 %	2,9 %	2,1 %		
39,1 %	25,0 %	33,5 %	16,0 %	22,9 %	6,8 %	3,4 %	2,7 %	2,0 %		
38,7 %	21,3 %	29,5 %	15,8 %	21,3 %	6,6 %	3,4 %	2,5 %			
38,6 %	15,3 %	26,0 %	15,4 %	17,3 %	6,2 %	2,7 %	2,3 %			
33,3 %	14,6 %	20,3 %	14,0 %	16,5 %	6,1 %	2,6 %				
32,6 %	11,7 %	17,4 %	10,1 %	13,7 %	5,8 %	1,1 %				
32,4 %		11,7 %	5,8 %	4,6 %						
23,5 %		11,7 %								

Abb. 29 Die Prozentzahlen für den jeweiligen Organbefall aus den in Abb. 28 aufgeführten Arterien sind hier der Größe nach aufgelistet und die Stellung unserer Ergebnisse durch die eingerahmten Zahlenwerte dargestellt

Organ	Gewicht in g					Durchblutung ml/g min					Durchblutungs- menge ml/min					grob gemittelt
	1	2	3	4	5	gesamt:	3	4	5	6	3	4	5	6	7	
Leber	1500	ca. 1100- 2000	1700	---	1650	gesamt: 1,0 arteriell: 0,5	---	---	---	---	1400- 300	1500	---	---	---	1450
Neben- niere	---	5-15	---	6-12	12	---	---	---	---	---	0,5 700	750	800	---	---	ca. 750
Gehirn	---	---	1500	---	♂ 1400 ♀ 1275	---	0,5	0,54	2,0	+	120	100	---	---	---	ca. 70
Niere	160	120- 300	300	---	300	---	4,0	2,8	4,0	1100- 1200	---	---	---	---	---	750-2800
Schild- drüse	17,7- 18- 16,1	60	---	---	40	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	ca. 1200
Pankreas	70	65-80	---	---	110	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	220
Haut	---	---	5000	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Milz	160	150- 200	---	---	155	---	0,03 0,1	---	---	---	---	---	---	---	---	ca. 300
Herz	5/kg 350	KG - 300	---	---	---	---	---	2,7	0,4	---	---	400- 550	60	---	---	60-550
Skelett- muskulatur	---	---	30.000	---	---	---	1,3	---	---	---	---	250	---	---	---	ca. 350
Knochen- mark	---	---	---	ca. 2600	---	---	0,03- 0,04	0,06	---	---	---	---	---	---	---	ca. 1050

+) A. hepatica + V. portae

++) nur A. hepatica

KG: Abkürzung für Körpergewicht

1. A. Waldeyer, A. Mayet
2. H. Frick, H. Leonhardt, D. Starck
3. R. R. Schmidt, G. Thews
4. G. Gähler, I. Feckholz
5. S. Galluzzi, P. M. Payne

Die Zahlen beziehen sich auf einen Menschen mit 70 kg Körpergewicht und 1,7 m Körperoberfläche.
Der Anteil der A. hepatica an der Durchblutung der Leber liegt bei etwa 25 % und kann bei hohem O₂-Verbrauch der Leber bis auf 50 % ansteigen.

blutungsmenge ml/min) werden der Ziffer eins gleichgesetzt und die Werte der anderen Organe hierzu in Relation gebracht.

Organ	Metastasenhäufigkeit (bezogen auf unsere eigenen Ergebnisse)	Durchblutungsmenge/arteriell
Leber	1	1
Knochen	1,07	-
Nebenniere	0,84	0,1
Niere	0,40	1,6
Gehirn	0,53	1-3,7
Schilddrüse	0,35	0,3
Pankreas	0,16	-
Haut	0,08	0,4
Milz	0,08	0,3
Herz	0,06	0,5
Skelettmuskulatur	ca. 0	1,4

Die schon früh gezogene Schlußfolgerung lautet: die Häufigkeit von Organmetastasen kann nicht allein von der Durchblutungsmenge abhängen.

G. Gabler und I. Peckholz (1960) arbeiteten fünf Hauptkriterien für die günstigsten Metastasierungsbedingungen aus:

- ein in sich ruhendes Organgefüge
- eine große, in der Zeiteinheit hindurchströmende Blutmenge
- eine geringe Sauerstoffspannung des Kapillarblutes
- die Ausprägung und Anordnung des Kapillarsystems
- und nicht weniger wichtig, die Verlangsamung des Blutstromes mit geringer Triebkraft

Sie unterscheiden hiernach drei Hauptgruppen:

I. Organe mit geringem Metastasenbefall:

Magen-Darmtrakt, Pankreas, Herzmuskel, Skelettmuskulatur, Haut und Milz

a) Das Kapillar- und Gefäßsystem zeigt ständig Form- und Strukturveränderungen, also Organe mit muskulären Elementen, die zur Eigenmotilität oder passiven pulssynchronen Veränderungen befähigen.

b) Die Durchblutung wechselt stark sowohl in ihrer Gesamtmenge wie auch in der Verteilung innerhalb des Metastasierungsorganes.

II. Organe mit mittlerem Metastasenbefall:

Niere, Schilddrüse, Gehirn

Hier fehlt zwar

a) die Eigenmotilität aber auch

b) die begünstigende niedrige O_2 -Spannung und

c) die buchtenartig ausgestalteten Sinusoide.

Es sind dies somit alles Organe, die aufgrund ihrer stetigen Dauerleistung eine hohe Blutzufuhr aufweisen, die aber wegen der Struktur ihres Gefäßbettes und der hohen O_2 -Spannung eben doch "nur" Organe mit mittlerem Metastasenbefall sind.

III. Organe mit hohem Metastasenbefall:

Leber, Nebenniere und Knochenmark

Hier werden alle fünf Hauptkriterien mehr oder weniger gut erfüllt.

Auch in unserem Material zeichnet sich diese hier skizzierte Gruppierung ab. Nicht verschwiegen werden sollte die mögliche Bedeutung des Lymphweges für die Metastasierung in die Nebenniere, da Onuigbo (1957) ein ähnliches Verhalten von Nebennierenmetastasen und Lymphknotenmetastasen feststellte. Zu den Metastasen des Pankreas und der Schilddrüse stellte R. A. Willis (1967) fest, daß "Metastasen unterschiedlichster Tumoren in den perigastrischen, peripankreatischen und coeliakalen Lymphknoten" zu einem massiven und ausgedehnten Befall des Pankreas führen und daß in "vielen statistischen Berichten offensichtlich solch ein Befall als hämatogene Metastase klassifiziert wurde." Die Schilddrüse kann nach R. A. Willis ebenfalls durch Metastasen in den Halslymphknoten kontinuierlich infiltriert werden. Auch auf einen weiteren Punkt sei hingewiesen: bevor C. O. Rice (1934) herausfand, daß die Schilddrüse oft mikroskopische Metastasen enthält, war sie bei nur 4 % der unterschiedlichsten Tumorpatienten befallen, danach erhöhte sich die allgemeine Häufigkeit der Metastasen auf 10 %. Interessant wäre auch die Frage, ob ergänzend zu den Bedingungen, die G. Gabler und I. Peckholz (1960) nannten, nicht auch zelluläre Eigenschaften der verschleppten Tumorzellen einen Einfluß auf die Metastasierung haben. Mit dieser Frage beschäftigt sich auch der folgende Teil der Arbeit.

4.1.1.1. Histologie, Metastasierungsweg (lymphogen/hämatogen) und Lebensalter (Abb. 31)

Kleinzelliges Carcinom

- a) Hämatogen: Auf dem Blutwege metastasierte dieser Typ in durchschnittlich 89,6 % aller Fälle von kleinzelligem Carcinom. Betrachtet man die Häufigkeiten für die jeweiligen Altersstufen, so finden wir bis zum 60. Lebensjahr in allen Fällen, d.h. in 100 %, zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr in 84,8 % (28/33) und ab dem 71. Lebensjahr in 84,6 % (11/13) Absiedlungen auf dem Blutwege.
- b) Lymphogen: Die lymphogene Metastasierung ist beim kleinzelligen Carcinom bis ins hohe Alter nahezu gleich hoch. Dafür spricht auch der hohe Durchschnittswert von 97,0 % an nachweisbaren lymphogenen Metastasen. Bezüglich der einzelnen Altersstufen kann man sagen, daß die Häufigkeit 100 % oder doch zumindest nahezu 100 % beträgt (100 %, 2/2; 100 %, 15/15; 97,0 %, 32/33; 100 %, 13/13). Der Wert für die Jahre zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr (75 %) ist wohl mehr auf den Zufall der kleinen Zahlen zurückzuführen (3/4), als daß er einer tatsächlichen Tendenz entspricht.

Plattenepithelcarcinom

- a) Hämatogen: Durchschnittlich 61,3 % aller Plattenepithelcarcinome weisen in unserem Material hämatogene Metastasen auf. Sie erreichen vor dem 40. Lebensjahr zwar 100 % (2/2), schwanken aber für die drei nachfolgenden Lebensjahrzehnte um 72 % (71,4 %, 5/7; 77,8 %, 7/9; 70,8 %, 17/24), während sie für die Jahre nach dem 71. nochmals drastisch auf nur 35,8 % (7/20) abfallen.
- b) Lymphogen: Lymphogen beträgt der Durchschnitt 69,4 % und ist somit merklich höher als für die hämatogene Metastasierung. Doch ändert das nichts am qualitativ völlig vergleichbaren Kurvenverlauf. Für die Jahre bis zum 50. und zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr stimmen die Ergebnisse für beide Ausbreitungswege auch quantitativ völlig überein. Ein deutlicher Unterschied zeigt sich erst in der höchsten Altersstufe, wo die Rate nur auf 55 % (11/20) gegenüber 35,8 % (7/20) abfällt.

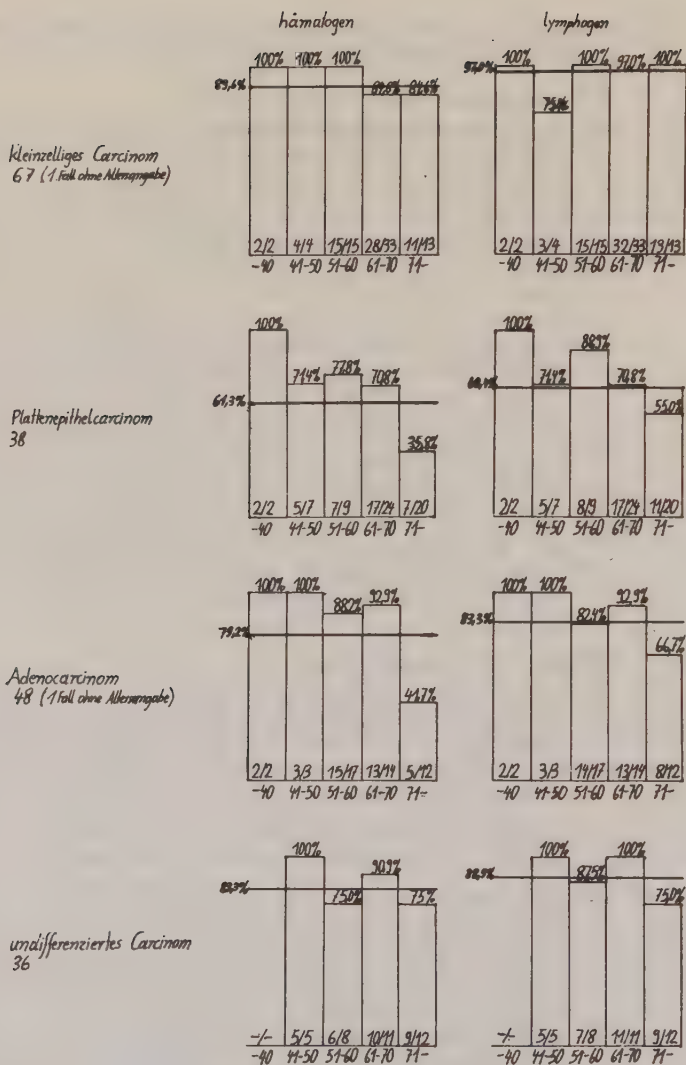


Abb. 31 Die lymphogene bzw. hämatogene Metastasierung der verschiedenen histologischen Carcinomformen mit zunehmendem Alter

Adenocarcinom

- a) Hämato-gen: 79,2 % aller Adenocarcinome haben sich in unserem Material nachweislich auf dem Blutwege abgesiedelt. Bis zum 50. Lebensjahr waren es noch alle (100 % (2/2) bzw. (3/3)), für die nächsten zwei Jahrzehnte immerhin noch etwa 90 % (88,2 % (15/17), 92,9 % (13/14)) und erst im hohen Alter über 71 halbiert sich die Rate auf etwa 41,7 % (5/12).
- b) Lymphogen: Lymphogen liegt die durchschnittliche Rate nur wenig höher bei 83,3 %. Bis zum 70. Lebensjahr ist das Verhalten auf beiden Metastasierungsweisen zumindest zahlenmäßig praktisch gleich, wenn man den einen Patienten mehr in der Altersstufe vom 51. bis zum 60. Lebensjahr, der zusätzlich hämatogen metastasierte, unberücksichtigt läßt. Ein deutlicher Unterschied zum Blutweg zeigt sich auch hier erst in der höchsten Altersstufe mit lymphogenen Absiedlungen von 66,7 % (8/12).

Undifferenziertes Carcinom

- a) Hämato-gen: Die durchschnittliche Metastasierungsrate beträgt bei diesem histologischen Typ 83,3 %. Mit wachsendem Alter nimmt die Metastasierungstendenz um nur wenig mehr als beim kleinzelligen Carcinom ab (75 % (6/8), 90,9 % (10/11), 75 % (9/12)). Angemerkt sei noch, daß wir in unserem Material keinen Patienten hatten, der jünger als 41 Jahre war; im darauffolgenden Jahrzehnt konnten doch immerhin fünf registriert werden, die auch alle hämatogen metastasierten.
- b) Lymphogen: Der Durchschnittswert beträgt 88,9 %, doch ist dieser höhere Satz auf nur zwei Patienten mehr mit lymphogenen als mit hämatogenen Metastasen zurückzuführen (ein Patient in der Altersstufe von 51-60 und einer von 61-70; für alle übrigen Werte bestehen keine Unterschiede.)

4.1.1.2. Diskussion

Der Aussage von H. Karsner und O. Saphir (1938), daß kleinzellige Carcinome zwar häufiger als andere Lungencarcinome große mediastinale Massen bildeten, aber in Bezug auf andere klinische und pathologische Aspekte keine wesentlichen Unterschiede aufweisen, steht die eindeutige Feststellung von M. Eder und H. Finsterer (1973) entgegen, daß "zwischen den einzelnen histologischen Typen der Bronchialcarcinome

und der bei ihnen beobachteten Häufigkeit von lymphogenen und hämatogenen Metastasen" eindeutige Beziehungen bestehen.

Im globalen Verhalten der verschiedenen histologischen Typen kam die Literatur fast immer zum gleichen Schluß. So bestimmten schon 1934 W. Mc. Tuttle und N. A. Womack unterschiedliche Überlebenszeiten nach einer groben Unterteilung aller Lungencarcinome auf gut, weniger gut und nicht differenziert:

- Grad 1: gut differenziert, 22,6 Monate Überlebenszeit
- Grad 2: weniger gut differenziert, 16 Monate
- Grad 3: undifferenziert, 12,8 Monate

Dr. I. A. Kraft beschreibt im selben Jahr (1934) den kleinzelligen Krebs mit den zahlreichsten Metastasenbildungen in den verschiedenen Organen; daneben waren auch beim Adenocarcinom "zahlreiche metastatische Knoten in verschiedenen Organen vorhanden", beim polymorphzelligen Lungenkrebs stellte er eine "weniger ausgeprägte" Streuung in andere Organe als beim kleinzelligen Krebs fest, während der "flachzellige Krebs" selten Absiedlungen im Vergleich zum kleinzelligen sowie zum polymorphzelligen Krebs aufwies.

1938 ermittelte D. S. King unterschiedliche durchschnittliche Überlebenszeiten: für das Plattenepithelcarcinom 9,6 Monate, für das Adenocarcinom 7,5 Monate und das Oatzell-Carcinom/undifferenzierte Carcinom 5,6 Monate.

Koletsy 1938 beschreibt die kleinzelligen Carcinome als lebhaft metastasierende Tumoren, wohingegen die Plattenepithelcarcinome infiltrierende, vergleichsweise gering metastasierende Tumoren waren. Darüber hinaus sollte sich der erstgenannte Typ weitläufiger auf dem Lymphwege ausbreiten, während die Adenocarcinome häufiger in die Blutgefäße einbrechen und hämatogene Fernmetastasen verursachen. Auch die 5Jahres-Überlebensraten nach Resektion bzw. Operation sind Ausdruck dieses unterschiedlichen biologischen Verhaltens (siehe Abb. 32).

W. Weiss und J. S. Gillick (1977) veröffentlichten eine Arbeit über die autoptischen Befunde bei Patienten, denen das Lungencarcinom früher reseziert wurde.

	A. B. Taylor, N. K. Shinton, J. A. H. Waterhouse (1963)	G. Kaik, H. Harazim, B. Kaik (1974)
Kleinzelliges Carcinom	13 %	5Jahres-Überlebensrate nach Resektion 14,5 %
Plattenepithelcarcinom	25 %	26,9 %
Adenocarcinom	13 %	11,8 %
undifferenziertes Carcinom	7 %	16,8 %

Abb. 32 Gegenüberstellung der 5Jahres-Überlebensraten aus den zitierten Arbeiten für die verschiedenen histologischen Typen nach Resektion des Bronchialcarcinoms

A. Weiss und J. S. Gillick fanden dabei im einzelnen:

	% Metastasen insgesamt	extrathorakale Metastasen
Plattenepithel- carcinom	56 %	38 %
Adenocarcinom	62 %	56 %
undifferenziertes Carcinom	90 %	79 %

Spencer (1977) schreibt im gleichen Jahr, daß die Gatzell-Carcinome und das Adenocarcinom hauptsächlich hämatogen metastasieren. Gleiches bemerkt er auch für die Streuung durch intraoperative Manipulationen, wo die Häufigkeit in der Reihenfolge: Gatzell-Carcinom, Adenocarcinom und Plattenepithelcarcinom abnimmt.

In diesen Rahmen passen auch die Feststellungen zum einen von R. A. Willis (1967), die besagen, daß das Plattenepithelcarcinom viel weniger hämatogen streut als das Adeno- oder undifferenzierte Carcinom und zum anderen von M. Neumann, B. Kodras (1980), die die "beim kleinzelligen Carcinom extrem hohe Neigung zur hämatogenen Metastasierung" beschreiben.

In Bezug auf hämatogene Metastasen stellen wir erst einmal Vergleiche mit anderen Autoren an (Tabelle 33).

Für die ersten drei genannten histologischen Typen kann man guten Gewissens feststellen, daß das kleinzellige Carcinom am häufigsten hämatogen metastasiert, gefolgt vom Adeno- und Plattenepithelcarcinom. Bemerkenswert ist auch die gute quantitative Übereinstimmung zwischen unserer Arbeit und der von H. und D. Barz (1982). Über das undifferenzierte Carcinom gehen die Angaben noch weit auseinander, vielleicht deshalb, weil sich unter diesem Namen eine Vielzahl unterschiedlichster histologischer Formen befindet.

Über das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung in unserem Untersuchungsgut und in anderen Arbeiten informiert Tabelle 34. Als allgemeine Tendenz aus den erwähnten Arbeiten läßt sich festhalten, daß auch hier das kleinzellige Carcinom mit Abstand am häufigsten metastasiert, gefolgt vom undifferenzierten Carcinom, vom Adeno- und letztendlich vom Plattenepithelcarcinom.

	Autopsie-Ergebnisse		Hämatogene Fernmetastasen zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung
	eigene Ergebnisse	N. Barz D. Barz (1982)	N. Perryman Collins (1958)
kleinzelliges Carcinom	(n=67) 89,6 %	(n=387) 85,0 %	(n= 37) 23 %
Plattenepithel- carcinom	(n=62) 61,3 %	(n=541) 62,8 %	(n=130) 14 %
Adenocarcinom	(n=48) 79,2 %	(n=153) 78,4 %	(n= 32) 20 %
undifferenziertes Carcinom	(n=36) 83,3 %	(n=202) 71,8 %	(n= 71) 27 %

Abb. 33 Die Häufigkeit hämatogener Metastasen in den zitierten Arbeiten zum Zeitpunkt der ersten klinischen Untersuchung und im Autopsiegut für die verschiedenen histologischen Carcinomformen

	Koletsky (1938)	B. Ulrich et. al. (1972)	A. S. Soerac R. Abbey Smith (1977) +)	D. und H. Barz (1982)	eigene Ergebnisse
	Lymphknotenbefall	mediastinaler LK-Befall, chir. Studie Krankengut	prospektive		
Kleinzelliges Carcinom	(n=33) 100 %	(n=29) 82,7 %	(n= 29) 75,9 %	(n=387) 89,9 %	(n=67) 97,0 %
Plattenepithel- Carcinom	(n=36) 66 %	(n=158) 44,3 %	(n=160) 45,6 %	(n=541) +) 62,5 %	(n=62) 69,4 %
Adenocarcinom	(n=19) 84 %	(n=24) 50,0 %	(n= 19) 52,6 %	(n=153) 64,1 %	(n=48) 83,3 %
undifferenziertes Carcinom	-- --	(n=56) 46,4 %	(n= 80) 53,7 %	(n=202) 76,7 %	(n=36) 88,9 %
			+) errechnet aus Angaben der Autoren		

Abb. 34 Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen für die verschiedenen histologischen Typen in den angegebenen Arbeiten

Wir stellen in unserer Arbeit keine deutliche Bevorzugung des lymphogenen Metastasierungsweges bei den histologischen Hauptformen des Bronchialcarcinoms fest, vielmehr liegt die lymphogene Ausbreitungstendenz stets bei jedem Typ größenordnungsmäßig gleich hoch über der hämatogenen. Darin unterscheiden wir uns auch von der Arbeit von H. und D. Barz, wo die hämatogene Metastasierung für das Adenocarcinom (78,4 % zu 64,1 %) und das Plattenepithelcarcinom (62,8 % zu 62,5 %) höher liegt als für die lymphogene. Uns erscheinen die eigenen Ergebnisse in diesem Punkt schlüssiger, wenn man noch die oben gemachten Anmerkungen zur Struktur bedenkt. Über das Auftreten von Metastasen mit zunehmendem Alter und jeweiligem histologischen Typ fanden wir leider nur eine Arbeit (S. Galluzzi, P. M. Payne 1955). Hier liegen die Werte ab dem 40. Lebensjahr für das undifferenzierte Carcinom stetig über denen für das Adenocarcinom und dessen Werte übersteigen durchweg diese des Plattenepithelcarcinoms; zusätzlich ist allen histologischen Typen die Abnahme der Metastasierungstendenz im Alter eigen. Dies deckt sich auch mit unseren eigenen Ergebnissen. Abb. 35

4.1.2. Histologie und das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung

Im vorangehenden Abschnitt haben wir gezeigt, daß eine erkennbare Beziehung zwischen Histologie und lymphogener Metastasierungsneigung besteht. Letzteres ist auch Ausdruck der Fähigkeit, Lymphgefäßsysteme zu infiltrieren und sie dann zur weiteren Ausbreitung zu nutzen. Dafür spricht auch, daß "im Randbereich von malignen Tumoren unter anderem strukturauflösende Fermente gefunden" werden: "Kollagenase, Proteinase und Hyaluronidase." "Darüber hinaus führt die vermehrte Milchsäureproduktion maligner Tumoren zu Schwellung, Degeneration und Auflösung des Bindegewebes und stellt damit einen Wegbereiter für das Angreifen gewebezerstörender Fermente dar. Schließlich seien zytotoxische Substanzen erwähnt, die von Tumorzellen gebildet werden" (W. Sandritter, G. Benecke 1981). Es ist somit durchaus vorstellbar, daß die verschiedenen histologischen Typen des Bronchialcarcinoms, die ja der Morphe nach unterschieden werden, durchaus auch einen unterschiedlichen Enzymbestand aufweisen können, der sie befähigt, das Lymphgefäßnetz der Umgebung zu infiltrieren.

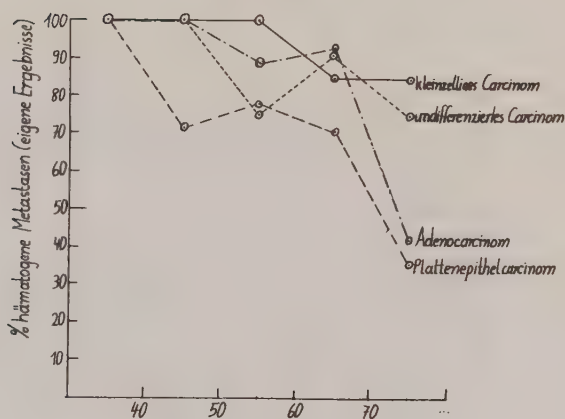
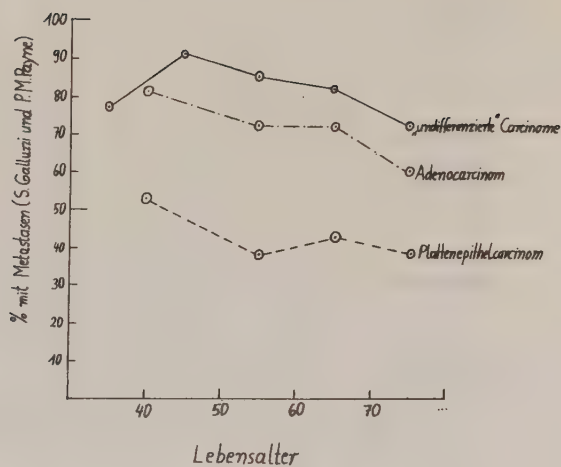


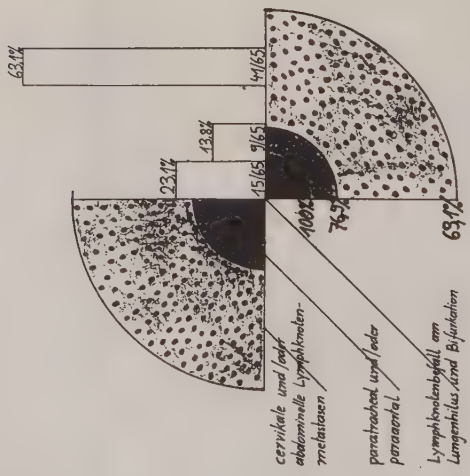
Abb. 35 Die Metastasierung der verschiedenen histologischen Carcinomformen mit zunehmendem Alter in unserem Untersuchungsgut und bei S. Galluzzi und P. M. Payne

	Fallzahl	Befall des Lymphknotensystems überhaupt	Fälle mit genau definiertem LK-Befall	Lungenhilfs-Bifurkation	paratracheal paraaortal	cervikal abdominal etc.
kleinzelliges Carcinom	n = 67	97,0 %	n = 65	23,1 %	13,8 %	63,1 %
Plattenepithelcarcinom	n = 62	69,4 %	n = 43	20,9 %	34,9 %	44,2 %
Adenocarcinom	n = 48	83,3 %	n = 39	25,6 %	28,2 %	46,2 %
undifferenziertes Carcinom	n = 36	88,9 %	n = 31	9,7 %	38,7 %	51,6 %

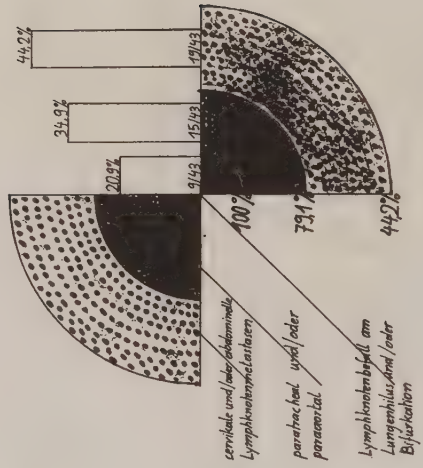
Bei jedem Patienten wurde nur die am weitesten vom Primärherd entfernt liegende LK-Gruppe berücksichtigt. Wir definierten zur Untersuchung drei zentralifugale Zonen.

Abb. 36 Das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung für die verschiedenen histologischen Typen in unserem Untersuchungsgebiet

kleinzelliges Carcinom

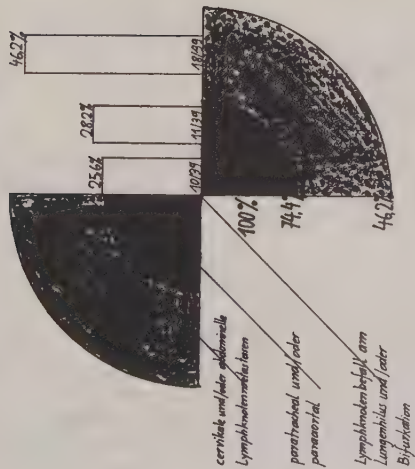


Plattenepithelcarcinom

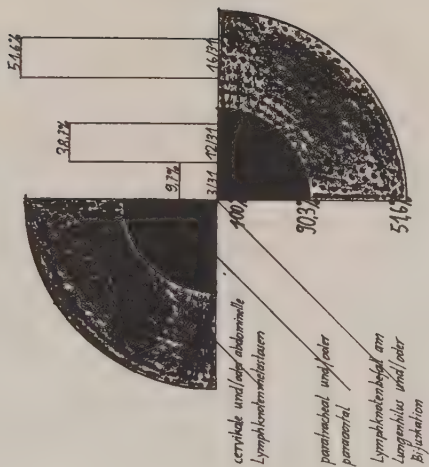


Graphische Darstellung des Ausmaßes der lymphogenen Metastasierung für das kleinzellige und Plattenepithelcarcinom unter Berücksichtigung der im Einzelfall jeweils am weitesten vom Primärtumor entfernt gelegenen befallenen Lymphknotengruppen (siehe Ergebnisse Abb. 36)

Adenocarcinom



undifferenziertes Carcinom



Graphische Darstellung des Ausmaßes der lymphogenen Metastasierung für das Adeno- und undifferenzierte Carcinom unter Berücksichtigung der im Einzelfall jeweils am weitesten vom Primärtumor entfernt gelegenen befallenen Lymphknotengruppen (siehe Ergebnisse Abb. 36)

Schon S. Galluzzi und P. M. Payne (1956) stellten in ihrer Arbeit eine Hypothese auf, die wir im folgenden auch verwenden und näher untersuchen wollen: "Ob ein Tumor metastasiert oder nicht, hängt im wesentlichen von seiner Histologie ab, aber wenn er einmal metastasiert hat, dann ist das allgemeine Muster der Metastasen unabhängig von seiner Histologie."

Solch eine vereinfachte Untergliederung der Lymphknotenstationen (Tabelle 36) muß groß und unzulänglich bleiben. Aber trotz allem kann man die oben genannte Arbeitshypothese im großen und ganzen bestätigen. Auffallend sind vor allem zwei Ergebnisse:

- Hat das Plattenepithelcarcinom erst einmal Zugang zum lymphatischen System gewonnen, verhält es sich praktisch genauso maligne wie das kleinzellige Carcinom und das Adenocarcinom. W. v. Mielecki (1913) hat dies schon angedeutet, als er schrieb, "daß der Plattenepithelkrebs mit besonderer Vorliebe den Lymphbahnen entlang sich verbreitet, den Blutbahnen nach hingegen weniger."
- Das undifferenzierte Carcinom ist häufiger als andere histologische Typen auf dem Lymphwege schon über die Hilus- und Bifurkationslymphknoten hinaus verbreitet.

4.2.1. Histologie, Geschlecht, Lebensalter und Metastasierung (Abb. 37)

Gesamtbetrachtung

Zunächst soll ein Vergleich der durchschnittlichen Metastasierungsrate (gemittelt über die jeweilige Gesamtzahl) der verschiedenen Tumortypen angestellt werden:

Kleinzelliges Carcinom:	100,0 %	(67/67)
Undifferenziertes Carcinom:	91,7 %	(33/36)
Adenocarcinom:	89,6 %	(43/48)
Plattenepithelcarcinom:	79,0 %	(49/62)

Man sieht, wie die Metastasierungsrate bekanntermaßen vom kleinzelligen Carcinom mit 100 % über das undifferenzierte Carcinom und Adenocarcinom mit ca. 90 % (91,7 % bzw. 89,6 %) zum Plattenepithelcarcinom (79 %) abnimmt.

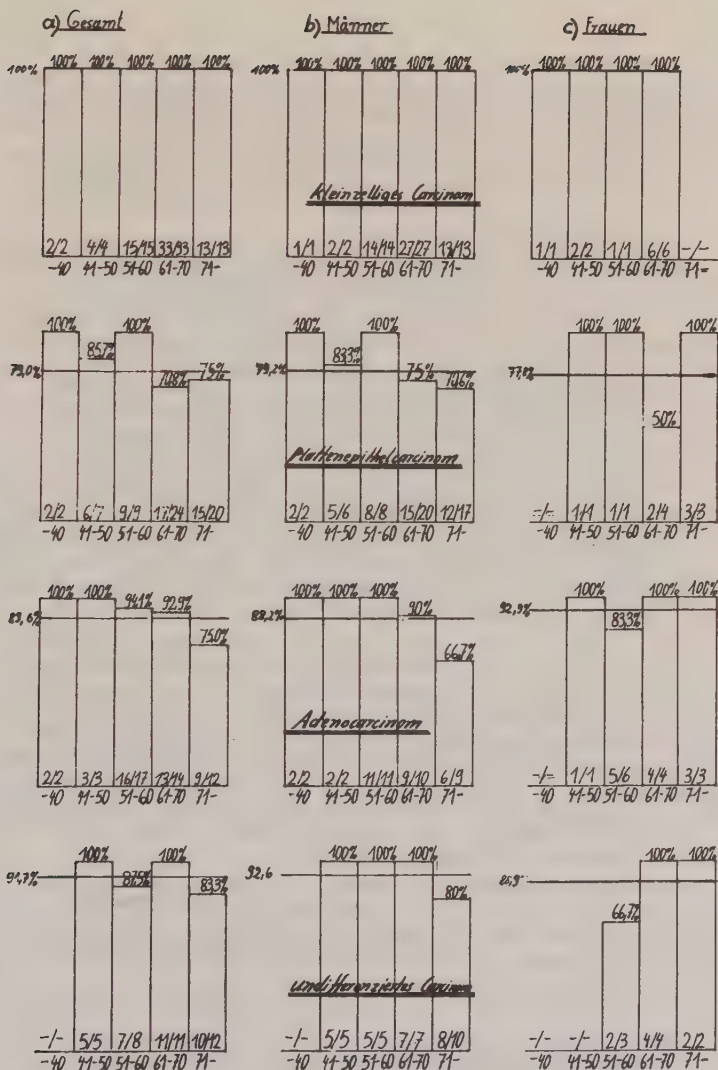


Abb. 37 Die Metastasierung der verschiedenen histologischen Carcinomtypen mit zunehmendem Alter

- a) für Männer und Frauen gemeinsam
 b) nur für Männer
 c) nur für Frauen

Kleinzelliges Carcinom

Am schnellsten und einfachsten haben wir das kleinzellige Carcinom abgehandelt, das sowohl für die Gesamtbetrachtung, als auch für die Männer und die Frauen in den verschiedenen Altersstufen immer eine Metastasierungsrate von 100 % aufweist.

Plattenepithelcarcinom

Das Plattenepithelcarcinom zeigt in der Gesamtheit bis zum 60. Lebensjahr eine Metastasierungsrate von 100 %, wobei der Einbruch zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr auf 85,7 % nicht überzubewerten ist, da hier nur einer von sieben Fällen keine Metastasen aufwies, was gleich einem Satz von 14,3 % entspricht, während der Abfall danach auf 70,8 % (17/24) im 7. Lebensjahrzehnt und 75 % (15/20) ab dem 71. Lebensjahr recht deutlich und überzeugend ist.

Nur in Nuancen anders ist der Verlauf bei den Männern. Ebenfalls bis zum 60. Lebensjahr beträgt die Metastasierungsrate quasi 100 %, abgesehen von den 83,3 % (5/6) zwischen 41. und 50. Lebensjahr. Ab dem 61. Lebensjahr zeigt sich dann ein Abfall der Rate auf 75 % (15/20) und auf 70,6 % (12/17) für die Jahre nach dem 70.

Bei den Frauen ist der Kurvenverlauf unruhig, was bei der geringen Anzahl von Patientinnen nicht verwundert (insgesamt neun). Es ist bei einem solchen Material nicht möglich und auch nicht zulässig, allgemeine Tendenzen abzulesen oder gar Vergleiche anzustellen, man kann lediglich vermuten, daß die Metastasierung mit zunehmendem Alter abnimmt. Anzumerken wäre vielleicht noch, daß wir in der Altersstufe bis 40 keine einzige Patientin aufzuweisen haben.

Es ist natürlich im folgenden immer so, daß die Häufigkeitsverteilung bei den Männern der allgemeinen Verteilung mehr gleicht als die der Frauen, wenn man sich das Geschlechtsverhältnis vor Augen hält:

	♂	♀	gesamt
kleinzelliges Carcinom	57	10	67
Plattenepithelcarcinom	53	9	62
Adenocarcinom	34	14	48
undifferenziertes Carcinom	27	9	36

Adenocarcinom

Wenn man alle Adenocarcinome zusammen betrachtet, so stellt man mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Metastasierungsrate fest: 100 % bis zum 50. Lebensjahr, dann 94,1 % im 6. und 92,9 % im 7. Lebensjahrzehnt und schließlich 75 % nach dem 70. Lebensjahr.

Ähnlich, wie nicht anders zu erwarten, verhält es sich bei den Männern: durchgehend 100 % bis zum 60. Lebensjahr, dann erfolgt der Abfall der Rate auf 90 % (9/10) und auf 66,7 % (6/9).

Bei den Frauen (insgesamt 14) haben wir den ersten Fall, der auch metastasierte, erst im 5. Lebensjahrzehnt (100 %). Die Metastasierungsrate liegt zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr bei 83,3 % (einer von sechs Fällen hat nicht metastasiert, was einer Quote von 16,7 % entspricht). Die restlichen sieben Fälle metastasierten alle, was 100 % für das 7. Lebensjahrzehnt und die Jahre danach bedeutet. Hier ist bei den Frauen nichts von einer Abnahme mit zunehmendem Alter zu erkennen. Man bedenke jedoch immer, wie oben schon erläutert, die begrenzte Aussagekraft solcher Feststellungen.

Undifferenziertes Carcinom

Hier ist die Häufigkeitsverteilung für die Gesamtheit recht wechselvoll. Trotzdem möchte ich behaupten, daß die Metastasierungsrate vom 41. - 70. Lebensjahr in etwa 100 % beträgt, wenn man über die 87,5 % (sieben von acht Fällen) im 6. Lebensjahrzehnt hinwegsieht. Auf den verbleibenden Lebensabschnitt entfallen 83,3 %. Bemerkenswert ist, daß es unter allen Fällen von undifferenzierten Carcinomen keinen einzigen Fall in der untersten Altersstufe gibt.

Bei den Männern liegt die Metastasierungsrate vom 41. - 70. Lebensjahr bei 100 %. Erst ab dem 71. Lebensjahr ergibt sich ein Rückgang der Rate auf 80 % (8/10).

Bei den Frauen fällt auf, daß kein einziger Fall vor dem 51. Lebensjahr registriert werden kann. Hier nun wird der Zufall der kleinen Zahlen überdeutlich. Von den drei Fällen zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr haben zwei metastasiert, während von den übrigen sechs Fällen alle metastasierten. So sind die 66,7 % im 6. Lebensjahrzehnt, die 100 % zwischen dem 61. und dem 70. Lebensjahr bzw. für die Jahre danach mit großem Vorbehalt zu betrachten und als Grundlage allgemeiner Aussagen abzulehnen.

4.2.2. Diskussion

Aufgrund der zu kleinen Zahlen bei den Frauen und dessen, was an Andeutungen einer möglichen Tendenz beobachtet werden kann, muß die Frage nach möglichen Geschlechtsunterschieden bei der allgemeinen Metastasierungstendenz der jeweiligen histologischen Typen offen bleiben bzw. verneint werden.

4.3.1. Lokalisation (zentral, segmental, peripher), Histologie und Metastasierung (Abb. 38)

Kleinzelliges Carcinom

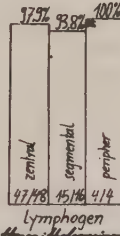
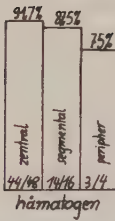
Bemerkenswert ist, daß jeder Patient mit kleinzelligem Carcinom, gleich welcher Lokalisation, Metastasen aufwies.

- a) Hämato-gen: Unsere Beobachtungen zeigen, daß zwischen den Carcinomen, die ihren Ausgang vom Stamm- bzw. Lappenbronchus (91,7 %, 44/48) und vom Segmentbronchus (87,5 %, 14/16) nehmen, in der Häufigkeit hämatogener Absiedlungen praktisch kein Unterschied besteht. Wie es sich mit den Tumoren verhält, die in der Peripherie der Lunge liegen, kann wegen der geringen Fallzahl (insgesamt vier) nicht geklärt werden.
- b) Lymphogen: Für die lymphogene Metastasierung gilt im Grunde das gleiche wie oben, lediglich der Lymphweg wird häufiger als der Blutweg zur Ausbreitung genutzt. So liegen die Werte für zentrale, segmentale und periphere Lokalisation durchweg höher mit 97,9 % (zu 91,7 %, 44/48), 93,8 % (zu 87,5 %, 14/16) und 100 % (zu 75 %, 3/4).

Plattenepithelcarcinom

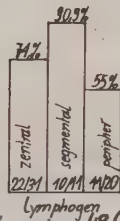
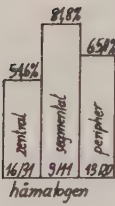
Ohne Metastasen waren bei zentralem bzw. peripherem Sitz des Carcinoms 22,6 % (7/31) bzw. 25 % (5/20) der Patienten. Es besteht nahezu kein Unterschied zwischen diesen beiden Lokalisationen. Der niedrige Wert für den Sitz im Segmentbronchus (9,1 %, 1/11) setzt sich deutlich von den anderen ab, wobei aber zu bedenken ist, daß allein ein Fall mehr schon 18,2 % ergeben würde.

Kleinzelliges Carcinom (68)



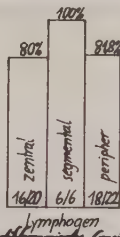
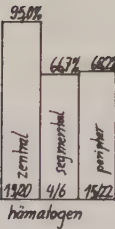
-/- -/- -/-
ohne Metastasen

Plattenepithelcarcinom (62)



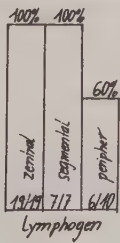
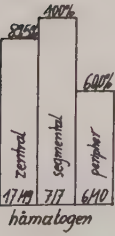
22.6% 9.1% 25%
7/31 1/11 5/20
ohne Metastasen

Adenocarcinom 48 (1 diffus lobuläres)



50% 18.2%
3/20 4/22
ohne Metastasen

unendifferenziertes Carcinom (36)



30%
3/10
ohne Metastasen

Abb. 38 Die Metastasierung auf dem Blut- bzw. Lymphweg für die einzelnen histologischen Typen je nach Lokalisation im Bronchialsystem

- a) Hämato-gen: Auffallend gering ist die Neigung bei zentralem Sitz, hämatogen zu metastasieren (51,6 %, 16/31); sie liegt damit deutlich unter denen der anderen histologischen Typen. Unter diesen Umständen etwas verwunderlich ist das Ergebnis für die Tumoren der Segmentbronchien, wo sich die Häufigkeit der Absiedlungen kaum von der des kleinzelligen Carcinoms unterscheidet und mit 81,8 % (9/11) recht hoch liegt. Peripher liegt die Rate der Ausbreitung auf dem Blutweg mit 65 % (13/20) schon deutlich über der für den zentralen Sitz, aber doch unter der Quote für den Segmentbronchus. Insgesamt paßt dieser Wert ebenfalls in die Größenordnung der anderen Carcinomtypen.
- b) Lymphogen: Die stärkste lymphogene Metastasierungstendenz zeigen hier ebenfalls die segmental gelegenen Carcinome mit 90,9 % (10/11), die damit sogar den Prozentsatz der hämatogenen Streuung übersteigen. Die zentral gelegenen Plattenepithelcarcinome metastasieren dagegen wesentlich stärker lymphogen (71 %, 22/31) als hämatogen (51,6 %, 16/31). Ganz anders wiederum liegen die Verhältnisse bei peripherer Lokalisation: Hier beträgt die lymphogene Ausbreitungsneigung mit 55 % (11/20) weniger als die hämatogene mit 65 % (13/20).

Adenocarcinom

Vorausgeschickt sei, daß in unserem Material nur sechs Patienten ein Adenocarcinom im Bereich der Segmentbronchien aufweisen und somit die Zahlen für diesen Abschnitt des Bronchialsystems mit größerer Zurückhaltung zu interpretieren sind.

Auch hier weisen alle Carcinome, die ihren Ausgang vom Segmentbronchus nehmen, Metastasen auf. Am häufigsten werden bei den peripher gelegenen Neoplasmen keine Metastasen gefunden (in 18,2 %, 4/22), während dies bei zentraler Lokalisation nur für 5 % (1/20) gilt.

- a) Hämato-gen: Wie sich uns das Bild darbietet, ist bei zentralem Sitz die hämatogene Metastasierung mit 95 % (19/20) bei weitem am stärksten gegenüber den anderen Lokalisationen mit 66,7 % (4/6) bzw. 68,2 % (15/22) ausgeprägt; der Satz liegt damit auch höher als der entsprechende für die lymphogene Metastasierungstendenz (80 %, 16/20).

- b) Lymphogen: Für die Aussaat auf dem Lymphwege läßt sich zwischen zentraler (80 %, 16/20) und peripherer Lokalisation (81,8 %, 18/22) praktisch kein Unterschied feststellen, während die im Segmentbronchus gelegenen Carcinome alle lymphogen metastasierten (100 %). Somit liegt hier die lymphogene Metastasierungsrate für alle Geschwulste, die peripher den Stamm- und Segmentbronchus als ihren Ausgang nehmen, höher als die hämatogene.

Undifferenziertes Carcinom

Alle zentral und segmental gelegenen Tumoren haben nachweislich metastasiert, während hingegen von den peripher Lokalisierten ganze drei Patienten (30 %) keine Absiedlungen aufweisen.

- a) Hämatogen: Alle Carcinome in unserem Material, die in den Segmentbronchien nachweisbar sind, siedeln sich auch auf dem Blutwege ab (100 %, 7/7). Doch auch die zentral Gelegenen weisen mit 89,5 % (17/19) größenordnungsmäßig wie das kleinzellige Carcinom hämatogene Metastasen auf. In der Tendenz doch merklich geringer ist dagegen die Ausbreitungsrate für die periphere Lokalisation mit 60 % (6/10).
- b) Lymphogen: Lymphogene Metastasen weisen alle Carcinome auf, die im Bronchialsystem peripherwärts bis einschließlich den Segmentbronchien liegen. Die peripher Lokalisierten hingegen siedeln sich in nur 60 % (6/10) auf dem Lymphwege ab.

4.3.2.

Diskussion (Abb. 39)

- Hämatogene Metastasierung:

In unserer Arbeit ergibt sich für das zentral gelegene kleinzellige Carcinom (91,7 %), das Adenocarcinom (95 %) und das undifferenzierte Carcinom (89,5 %) praktisch kein Unterschied, während in der Arbeit von H. und D. Barz (1982) das kleinzellige Carcinom mit 86,5 % deutlich häufiger metastasiert als die in etwa gleich stark streuenden Adenocarcinome (71,7 %) und undifferenzierten Carcinome (69,1 %). Daß die bekanntermaßen überaus starke hämatogene Metastasierungsneigung des kleinzelligen Carcinoms gegenüber den anderen histologischen Typen in unserer Arbeit nicht entsprechend zum Ausdruck kommt, ist möglicherweise auf die vergleichsweise kleine Fallzahl zurückzuführen. Übereinstimmung der beiden Arbeiten herrscht über die geringe Neigung des zentral gelegenen Plattenepithelcarcinoms zur hämatogenen Absiedlung (58,8 % bzw. 51,6 %).

Hämato gene Metastasen

Histologie	Anzahl der Fälle: zentral		hämato gene Metastasen		Anzahl der Fälle: peripher		hämato gene Metastasen		Vergleich von zentral : peripher	
	H. Barz	eigene D. Barz	H. Barz	eigene D. Barz	H. Barz	eigene D. Barz	H. Barz	eigene D. Barz	H. Barz	eigene D. Barz
kleinzelliges Carcinom	267	48	86,5 %	91,7 %	19	4	63,2 %	(75,0 %)	86,5:63,2	91,7:(75,0)
Plattenepithel-carcinom	289	31	58,8 %	51,6 %	80	20	51,3 %	65,0 %	58,8:51,3	51,6: 65,0
Adenocarcinom	53	20	71,7 %	95,0 %	23	22	82,6 %	68,2 %	71,7:82,6	95,0: 68,2
undifferen-ziertes Carcinom	97	19	69,1 %	89,5 %	21	10	76,2 %	(60,0 %)	69,1:76,2	89,5:(60,0)

Lympho gene Metastasen

Histologie	Anzahl der Fälle: zentral		Lympho gene Metastasen		Anzahl der Fälle: peripher		Lympho gene Metastasen		Vergleich von zentral : peripher	
	H. Barz	eigene D. Barz	H. Barz	eigene D. Barz	H. Barz	eigene D. Barz	H. Barz	eigene D. Barz	H. Barz	eigene D. Barz
kleinzelliges Carcinom	267	48	92,9 %	97,9 %	19	4	73,7 %	(100,0 %)	92,9:73,7	97,9:(100,0)
Plattenepithel-carcinom	289	31	70,6 %	71,0 %	80	20	57,5 %	55,0 %	70,6:57,5	71,0: 55,0
Adenocarcinom	53	20	71,7 %	80,0 %	23	22	52,2 %	81,8 %	71,7:52,2	80,0: 81,8
undifferen-ziertes Carcinom	97	19	82,5 %	100,0 %	21	10	81,0 %	(60,0 %)	82,5:81,0	100,0: (60,0)

Abb. 39 Die lymphogene bzw. hämatogene Metastasierung der verschiedenen histologischen Typen aus dem zentralen und peripheren Abschnitt des Bronchialsystem bei H. und D. Barz und in unserer Arbeit

	Vergleich von Hämatogen : lymphogen bei zentraler Lokalisation		Vergleich von Hämatogen : lymphogen bei peripherem Sitz		ohne Metastasen zentral		ohne Metastasen peripher	
	H. Barz D. Barz	eigene	H. Barz D. Barz	eigene	H. Barz D. Barz	eigene	H. Barz D. Barz	eigene
kleinzelliges Carcinom	86,5:92,9	91,7:97,9	63,2:73,7	(75,0) : (100,0)	2,2	----	21,2	----
Plattenspithe- lcarcinom	58,8:70,6	51,6:71,0	51,3:57,5	65,0 : 55,0	18,0	22,6	23,8	25,0
Adenocarcinom	71,7:71,7	95,0:80,0	82,6:52,2	68,2 : 81,8	9,4	5,0	13,0	18,2
undifferen- ziertes Carcinom	69,1:82,5	89,5:100	76,2:81,0	(60,0) : (60,0)	7,2	----	9,5	30,0

Abb. 39 Die lymphogene bzw. hämatogene Metastasierung der verschiedenen histologischen Typen aus dem zentralen und peripheren Abschnitt des Bronchialsystems bei H. und D. Barz und in unserer Arbeit

Für die periphere Lokalisation zeigt sich bei uns bei vergleichbarer Fallzahl, daß das Plattenepithelcarcinom (65 %) in etwa eine gleich starke hämatogene Metastasierungstendenz aufweist wie das Adenocarcinom (68,2 %). Auch das undifferenzierte Carcinom liegt in der gleichen Größenordnung (60 %), wobei aber auf die geringe Anzahl von Patienten (zehn) verwiesen sei. Mit den vier kleinzelligen Carcinomen in unserem Patientengut an der peripheren Lokalisation ist keine weitreichende Aussage möglich. In der Arbeit von H. und D. Barz (1982) wird der Unterschied zwischen dem Plattenepithelcarcinom (51,3 %) und dem kleinzelligen Carcinom (63,2 %) für die periphere Lokalisation wesentlich kleiner als für die zentrale, wobei hier bestehende Unterschiede zwischen beiden Arbeiten auf einen unterschiedlich großen Anteil von anepidermoiden und epidermoiden Plattenepithelcarcinomen zurückzuführen wäre. H. und D. Barz "fällt bei den Adenocarcinomen bei einem peripheren Sitz der hohe Anteil hämatogener Metastasen auf" (82,6 %). "Ähnlich verhalten sich die mittel- und großzelligen anaplastischen Geschwülste, nicht aber die Oatzellcarcinome." In diesem Ausmaß können wir das für das Adenocarcinom in unserem eigenen Material nicht nachweisen und dies, obwohl die entsprechenden Fallzahlen in beiden Arbeiten nahezu gleich sind (23 bzw. 22). Die hämatogene Metastasierung liegt bei uns mit 68,2 % zwar hoch, aber nicht so hoch über den anderen, daß wir daraus besondere Schlüsse ziehen könnten. Ähnliches gilt auch für das undifferenzierte Carcinom, wobei die Ergebnisse von 76,2 % und 60 % in beiden Arbeiten nicht so grundlegend verschieden sind wie es auf den ersten Blick den Anschein hat, wenn man die geringen Fallzahlen bedenkt (21 bzw. zehn).

Vergleicht man die hämatogenen Metastasierungsraten von zentral und peripher gelegenen Carcinomen des jeweiligen histologischen Typs innerhalb der beiden Arbeiten, so kommt man zum Teil zu ganz gegensätzlichen Ergebnissen. Gerade für das oben schon oft genannte Adenocarcinom trifft dies zu. Während bei H. und D. Barz (1982) beim Adenocarcinom die Peripherie mit 82,6 % zu 71,7 % überwiegt, zeigen bei uns die zentral gelegenen Carcinome mit 95 % zu 68,2 % die höhere Ausbreitungsrate. Ähnlich verhält es sich auch mit dem undifferenzierten Carcinom, wo einmal die Peripherie mit 76,2 % zu 69,1 %, zum anderen der zentrale Sitz mit 89,5 % zu 60 % (nur zehn Fälle) überwiegt.

Ich meine, daß generell für alle histologischen Typen ein mehr oder weniger starkes Überwiegen (bzw. höchstens ein Gleichstand) der hämatogenen Metastasierung aus den peripheren gegenüber den zentralen Lokalisationen vorliegt, auch wenn in unserem eigenen Ergebnis beim Plattenepithelcarcinom die hämatogene Streuung aus den peripher gelegenen Geschwulsten überwiegt.

- Lymphogene Metastasierung:

Für die zentrale Lokalisation ergeben sich bei H. und D. Barz zwei große Gruppen: Einmal das kleinzellige Carcinom zusammen mit dem undifferenzierten Carcinom, welche eine starke Neigung zur lymphogenen Absiedlung aufweisen (92,9 % bzw. 82,5 %), zum anderen das Plattenepithel- und Adenocarcinom mit 70,6 % bzw. 71,7 %. Auffallend ist hier gegenüber der hämatogenen Metastasierung, daß das Plattenepithelcarcinom und Adenocarcinom fast gleich hohe Werte aufweisen.

Auch hier sehen wir für das kleinzellige und undifferenzierte Carcinom eine häufige Ausbreitung auf dem Lymphwege (97,9 % bzw. 100 %); deutlich niedrigere Werte zeigen das Adeno- und Plattenepithelcarcinom mit 80 % bzw. 71 %.

Bei peripherem Sitz ändert sich bei H. und D. Barz kaum etwas; auch hier sind wieder das kleinzellige und undifferenzierte Carcinom die am häufigsten metastasierenden Carcinome (73,7 % bzw. 81 %), deutlich davon abgesetzt folgen das Plattenepithel- und Adenocarcinom (57,5 % bzw. 52,2 %).

Es fällt auf, daß im Gegensatz zu den übrigen histologischen Typen, die alle peripher um 10 - 20 % weniger lymphogen streuen als zentral, das undifferenzierte Carcinom in beiden Lokalisationen genauso stark metastasiert.

In unserer eigenen Arbeit läßt sich die oben eingeführte Gruppierung für die periphere Lokalisation nicht mehr erkennen, was vorwiegend auch an den kleinen Patientenzahlen für das kleinzellige (vier) und das undifferenzierte Carcinom (zehn Fälle) liegt. Gut stimmen in beiden Arbeiten die Prozentzahlen für das Plattenepithelcarcinom überein (57,5 % zu 55 %). Auffallend hoch ist dagegen der Wert für das Adenocarcinom, das in unserer Arbeit in 81,8 % der peripheren Tumoren nachweislich lymphogen metastasiert hat. Auch für diesen Ausbreitungsweg gilt nach unserer Meinung das bereits Gesagte, daß nämlich die Metastasierungsrate für die peripher gelegenen Carcinome maximal ebenso groß, in der Regel aber kleiner ist wie für die zentral Lokalisierten.

Dafür spricht auch die von St. Kubik beschriebene Unterteilung des Lymphgefäßsystems in ein oberflächliches, d.h. peripher gelegenes, subpleurales und ein tiefes, zentraler gelegenes peribronchiales Lymphgefäßsystem. "Das oberflächliche und das tiefe System stehen durch die Interlobularsepten und entlang der Venenäste miteinander in Verbindung." Da wir aber eine lymphogene Metastasierung vom Befall der hilären und anderer extrapulmonaler Lymphknotengruppen abhängig machen, kann ein peripher gelegenes Lungencarcinom schon längst in das Lymphgefäßsystem eingebrochen sein und zu einer Pleuracarcinose geführt haben, ohne daß die Hilus- und andere Lymphknoten befallen sind. Dadurch kann die hämatogene Streuung über der lymphogenen Streuung liegen.

Zum Abschluß vergleichen wir noch die hämatogene mit der lymphogenen Metastasierungsrate bei vorgegebener Lokalisation: Für die zentral gelegenen Bronchialcarcinome liegt die lymphogene Ausbreitungsneigung fast durchweg über der hämatogenen mit einer Ausnahme: Bei H. und D. Barz streut das Adenocarcinom auf dem Blut- und Lymphweg gleich stark, während in unserem Material der Blutweg gar überwiegt (95 % zu 80 %). Bei H. und D. Barz gilt für die periphere Lokalisation im Grunde das gleiche, lediglich überwiegt für das Adenocarcinom die hämatogene deutlich gegenüber der lymphogenen Metastasierungsrate. In unserer Arbeit sind die Verhältnisse beim Adenocarcinom genau spiegelbildlich. Hier fällt aus der allgemeinen Erwartung, daß die lymphogene die hämatogene Ausbreitung übersteigt, das Plattenepithelcarcinom heraus (65 % zu 55 %).

5.1.1.1. Histologie und Organmetastasierung (Abb. 40)

Im folgenden wird der Einfluß der Histologie des jeweiligen Bronchialcarcinoms auf den metastatischen Befall der verschiedenen Organe untersucht.

Kleinzelliges Carcinom

Am häufigsten Sitz von Metastasen sind Leber (67,6 %) und Knochen (61,8 %), gefolgt von Nebenniere (45,6 %), Gehirn (32,4 %) und Niere (17,6 %). Schwierig verhält es sich mit Schilddrüse und Pankreas; hier läßt sich aus den vorliegenden Quellen in vielen Fällen nicht mehr einwandfrei bestimmen, ob es sich um hämatogene Metastasen oder um eine Infiltration, ausgehend vom umgebenden Lymphsystem handelt. Berücksichtigt man den tumorösen Befall, so liegt in der Häufigkeit die Schilddrüse mit 22,1 % (15/68) vor, das Pankreas mit 14,7 % (10/68) hinter der Niere.

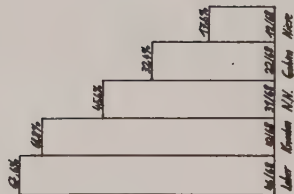
Plattenepithelcarcinom

Beim Plattenepithelcarcinom fällt auf, daß Leber (22,6 %), Nebenniere (22,6 %), Knochen (19,4 %), Niere (17,70 %) und Gehirn (14,8 %) untereinander nur unwesentlich in der Häufigkeit des metastatischen Befalls abweichen. Auffallend ist auch, daß nur ca. 20 % der jeweiligen Organe überhaupt von Metastasen befallen werden. Nur die Werte für Pankreas (1,6 %, 1/62) und Schilddrüse (11,3 %, 7/62) liegen noch unter dieser Marke.

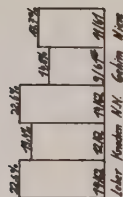
Adenocarcinom

Auffallend am Adenocarcinom ist vor allem, daß hier der Knochen (55,1 %) und die Nebennieren (53,1 %) nahezu gleichauf die häufigsten Metastasierungsarten deutlich vor Leber (42,9 %), Gehirn (31,3 %) und Nieren (22,4 %) sind. Nochmals deutlich geringer betroffen sind Schilddrüse und Pankreas und dies, obwohl das Adenocarcinom in der Gesamtheit die gleiche Neigung zur Metastasierung überhaupt aufweist wie das kleinzellige Carcinom.

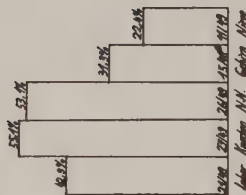
Kleinzelliges Carcinom



Plattenepithelcarcinom



Adenocarcinom



Undifferenziertes Carcinom

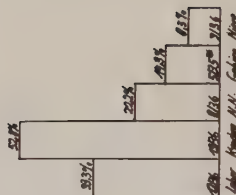


Abb. 40 Der metastatische Befall der aufgeführten Organe für die verschiedenen histologischen Carcinomformen

Undifferenziertes Carcinom

Beim undifferenzierten Carcinom gibt es wieder einigermaßen klare Verhältnisse in der Reihenfolge des Metastasenbefalls. Mit Abstand am häufigsten sind Metastasen im Knochen (52,8 %), dann erst in der Leber (33,3 %), nochmals deutlich abgesetzt in den Nebennieren (22,2 %), dann schließlich in Gehirn (14,3 %) und Niere (8,3 %) zu finden.

5.1.1.2. Histologie und Organmetastasierung (andere Darstellungsweise) Abb. 41

Hier stellt man nun das jeweilige metastatisch betroffene Organ in den Vordergrund und untersucht die unterschiedliche Metastasierungstendenz der einzelnen histologischen Carcinomtypen.

Leber

Das kleinzellige Carcinom metastasiert deutlich stärker als die übrigen Typen in die Leber (67,6 %). Erst mit großem Abstand folgen Adenocarcinom (42,9 %), undifferenziertes Carcinom (33,3 %) und Plattenepithelcarcinom (22,6 %).

Knochen

Hier zeigt zwar auch das kleinzellige Carcinom die stärkste Tendenz, den Knochen zu befallen (61,8 %), doch ist der Unterschied zum nachfolgenden Adenocarcinom (55,1 %) und undifferenzierten Carcinom (52,8 %) viel geringer wie noch bei der Leber. Deutlich von den übrigen Carcinomtypen abgesetzt ist das Plattenepithelcarcinom mit seiner geringen Metastasierungsrate (19,4 %).

Nebenniere

Von allen histologischen Typen zeigt hier das Adenocarcinom die stärkste Tendenz, in die Nebennieren zu metastasieren (53,1 %); dahinter reiht sich das kleinzellige Carcinom mit 45,6 % ein. Weit geringer und untereinander nahezu gleich ist der Anteil von undifferenzierten Carcinomen (22,6 %) und Plattenepithelcarcinomen (22,2 %) an Nebennierenmetastasen. Dabei fällt auf, daß das undifferenzierte Carcinom genauso wenig in die Nebennieren metastasiert wie das Plattenepithelcarcinom, das bisher mit deutlichem Abstand die geringste Metastasierungsrate aufweist.

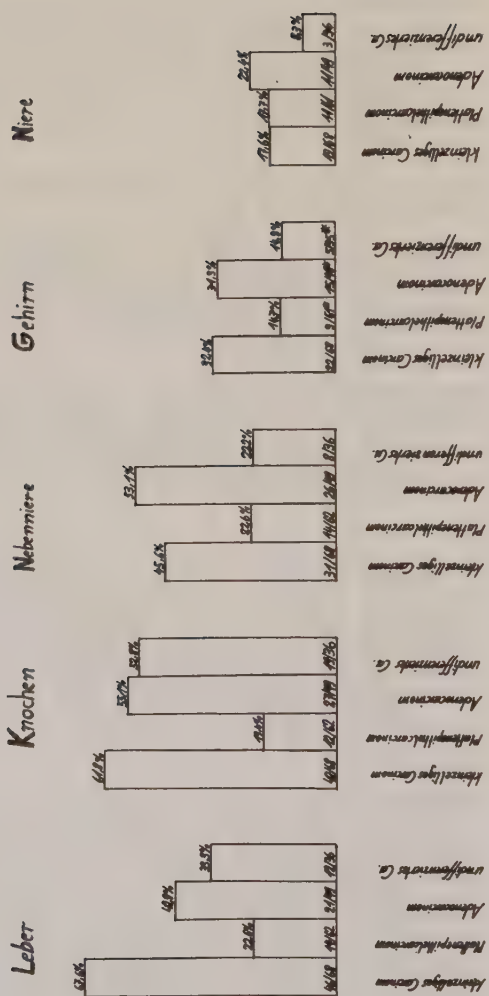


Abb. 41 Die Metastasierung der verschiedenen histologischen Typen in die aufgezählten Organe

Gehirn

Kleinzelliges Carcinom (32,4 %) und Adenocarcinom (31,3 %) setzen in unserem Material gleich häufig Gehirnmetastasen, wenn auch auf einem stark erniedrigten Niveau. Mit deutlichem Abstand folgen dann gleichauf, wie bei den Nebennierenmetastasen, das Plattenepithelcarcinom (14,7 %) und das undifferenzierte Carcinom (14,3 %).

Nieren

Die Nieren sind in 22,4 % vom Adenocarcinom befallen gegenüber 17,6 % bei kleinzelligen Carcinomen und 17,7 % bei Plattenepithelcarcinomen. Am geringsten ist diese Neigung zur Metastasierung beim undifferenzierten Carcinom (8,3 %) ausgeprägt.

Haut

Von den acht Patienten, die in unserem Material Hautmetastasen aufweisen, entfallen allein fünf auf Träger von kleinzelligen Carcinomen, zwei auf undifferenzierte Carcinome und einer auf das Plattenepithelcarcinom.

5.1.1.3. Diskussion

Kleinzelliges Carcinom (Abb. 42)

In allen drei berücksichtigten Arbeiten, von H. und D. Barz (1982), von M. Neumann und B. Kodras (1980) und unserer eigenen Arbeit, ist die Leber deutlich am häufigsten Sitz von Metastasen beim kleinzelligen Carcinom vor dem Knochen, der Nebenniere, dem Gehirn und der Niere. Zu bemerken ist noch, daß für die fünf näher betrachteten Metastasierungsorgane unsere Ergebnisse zum Teil sehr deutlich über denen der anderen Autoren liegen.

Plattenepithelcarcinom (Abb. 42)

Hier haben wir leider nur die Ergebnisse von H. und D. Barz zum Vergleich, die zudem zwischen anepidermoiden und epidermoiden Plattenepithelcarcinomen unterscheiden. Für Leber, Knochen, Nebenniere, Gehirn und Niere liegen deren Ergebnisse für das anepidermoide Plattenepithelcarcinom durchweg über unseren Ergebnissen; der Reihenfolge nach ist dort die Leber (34,4 %) am häufigsten befallen vor dem Skelett, der Nebenniere und dem Gehirn (27,6 % bzw. 27,3 %), vor der schon deutlich abgesetzten Niere (20,6 %) und vielen seltener befallenen Organen.

	Anzahl	Leber	Knochen	Neben- niere	Gehirn	Niere	Schild- drüse	Pankreas	Milz	Herz
kleinzelliges Carcinom										
H. und D. Barz (1982)	387	59,7 %	46,8 %	31,0 %	27,0 %	13,7 %	11,9 %	13,7 %	2,3 %	0,8 %
M. Neumann, B. Kodras (1980)	230	57,4 %	45,0 %	27,7 %	21,4 %	14,8 %	---	10,4 %	---	---
eigene Ergeb- nisse (1983)	68	67,6 %	61,8 %	45,6 %	32,4 %	17,6 %	14,7 %	14,7 %	1,5 %	3,0 %
Plattenepithel- carcinom										
H. und D. Barz (1982)	326	34,4 %	27,6 %	27,6 %	27,3 %	20,6 %	7,1 %	3,1 %	3,4 %	2,8 %
aneplidermoide										
H. und D. Barz (1982)	215	16,7 %	14,4 %	13,0 %	8,8 %	17,2 %	5,5 %	1,4 %	2,3 %	2,8 %
epidermoide										
H. und D. Barz gesamt +)	541	27,4 %	22,4 %	21,8 %	20,0 %	19,2 %	6,8 %	2,4 %	3,0 %	2,8 %
eigene Ergeb- nisse (1983)	62	22,6 %	19,4 %	22,6 %	14,8 %	17,7 %	9,7 %	1,6 %	1,6 %	4,8 %

+) umgerechnet auf unsere Untergliederung
der histologischen Typen

Abb. 42 Die Organmetastasierung des Kleinzelligen und Plattenepithelcarcinoms
in unserem Untersuchungsgut und in anderen Arbeiten

Bei den epidermoiden Carcinomen dagegen liegen unsere eigenen Ergebnisse über denen von H. und D. Barz. In ihrem Material ist die Niere am häufigsten von Metastasen befallen, dicht gefolgt von der Leber und, mit abnehmender Häufigkeit von Knochen, Nebenniere und Gehirn.

Betrachtet man nun die anepidermoiden und epidermoiden Carcinome zusammen, wie dies in unserer Arbeit erfolgte, so wird die Leber (27,4 %) am häufigsten befallen, jeweils dicht gefolgt von Knochen (22,4 %), Nebenniere und Gehirn (21,8 % bzw. 20 %) und der Niere (19,2 %). Bei uns sind am häufigsten Leber und Nebenniere (je 22,6 %) betroffen, dann folgen ebenfalls knapp dahinter Knochen (19,4 %), Niere (17,7 %) und Gehirn (14,8 %). Auffallend in beiden Arbeiten ist der nur wenig voneinander differierende Befall der fünf näher untersuchten Metastasierungsorgane und hier im besonderen der Niere.

Adenocarcinom (Abb. 43)

Dieser Carcinomtyp fällt in unserer Arbeit dadurch auf, daß hier der Knochen (55,1 %) und die Nebennieren (53,1 %) die am häufigsten betroffenen Metastasierungsorgane darstellen; jeweils in deutlichem Abstand folgen Lebermetastasen (42,9 %), Absiedlungen ins Gehirn (31,3 %) und letztendlich in die Niere (22,4 %). Für alle hier betrachteten Metastasierungsorgane liegen unsere eigenen Absiedlungsraten deutlich über denen von H. und D. Barz. Am häufigsten ist bei ihnen der Knochen (41,2 %) befallen, dann erst folgen mit deutlichem Abstand die Leber (26,8 %), das Gehirn (23,5 %) und endlich die Nebennieren (22,2 %) und halb so häufig wie in unserem Material die Nieren (11,8 %). Übereinstimmend wird in beiden Arbeiten nur der äußerst starke Befall des Skelettsystems beim Adenocarcinom hervorgehoben; über die Nebennierenmetastasen herrscht Uneinigkeit. Auffallend und deutlich stärker sind bei uns auch Schilddrüse, Pankreas und besonders Milz befallen.

Undifferenziertes Carcinom (Abb. 43)

H. und D. Barz grenzen diesen Carcinomtyp noch etwas genauer ein, indem sie von mittelgroßen und großzelligen anaplastischen Carcinomen sprechen. H. und D. Barz können in ihrer Arbeit die außerordentlich hohe Metastasierung in den Knochen (52,8 %) nicht nachweisen, wie wir es getan haben. Wir dagegen können die von H. und D. Barz beschriebene "Neigung der anaplastischen mittel- und großzelligen Carcinome zur Absiedlung in die Milz" nicht nachweisen. Über die

	Anzahl	Leber	Knochen	Nebennieren	Gehirn	Schilddrüse	Niere	Pankreas	Milz	Herz
Adenocarcinom										
H. und D. Barz (1982)	153	26,8 %	41,2 %	22,2 %	23,5 %	4,6 %	11,8 %	0,7 %	2,0 %	2,6 %
eigene Ergebnisse (1983)	49	42,9 %	55,1 %	53,1 %	31,4 %	16,3 %	22,4 %	8,2 %	10,2 %	2,0 %
undifferenziertes Carcinom										
H. und D. Barz (1982)	202	38,1 %	36,6 %	30,7 %	21,8 %	9,4 %	14,9 %	5,9 %	7,4 %	
eigene Ergebnisse (1983)	36	33,3 %	52,8 %	22,2 %	14,3 %	11,1 %	8,3 %	2,3 %	2,8 %	

Abb. 43 Die Organmetastasierung des Adeno- und undifferenzierten Carcinoms in unserem Untersuchungsgut und in anderen Arbeiten

Häufigkeiten des metastatischen Befalls der vier Organe Leber, Nebenniere, Gehirn und Niere bestehen tendenziell keine Unterschiede.

Zu den unterschiedlichen Zahlen der verschiedenen Arbeiten möchte ich noch einmal M. Neumann und B. Kodras (1956) zitieren: "Diese Unterschiede der Angaben über die Häufigkeit und Verteilung der Metastasierung im Obduktionsgut sind in zwei Richtungen zu interpretieren. Einerseits ist sicherlich die vorausgegangene Behandlungsart (Strahlentherapie usw.) sowie die Überlebenszeit der Patienten von Bedeutung, andererseits aber auch die Art und der Umfang der Sektionen." Natürlich gehört hierzu z.B. die besondere Interessenlage bzw. Spezialisierung einer Klinik genauso, wie es ein unterschiedliches Patientengut nach Alter und Stadium gibt.

5.1.2.

Erörterung einzelner in der Literatur hervorgehobener Punkte

So weist z.B. Cox et al. (1978) darauf hin, daß beim kleinzelligen Carcinom eine 2,5mal häufigere Absiedlung ins Gehirn als beim Plattenepithelcarcinom oder Adenocarcinom vorliegt.

Verhältnis der Häufigkeiten für Gehirnmetastasen (Häufigkeit beim kleinzelligen Carcinom wird der Ziffer eins gleichgesetzt):

	klein- zelliges Carcinom	Plattenepithel- carcinom	Adeno- carcinom
Cox et al. (1978)	1	0,4	0,4
H. und D. Barz (1982)	1	epidermoid ca. 0,3 anepidermoid ca. 1,0 zusammen ca. 0,7	0,1
eigene Er- gebnisse	1	ca. 0,5	ca. 1,0

Nur für das Plattenepithelcarcinom, im besonderen für das verhornende Plattenepithelcarcinom, kann die Aussage von Cox et al. bestätigt werden, nicht hingegen für das Adenocarcinom.

Betrachtet man die Prozentzahlen, mit denen bei den jeweiligen histologischen Typen Gehirnmetastasen auftreten, so bilden das kleinzellige und das Adenocarcinom am häufigsten Absiedlungen ins Gehirn (Abb. 44). Dann

	Adeno- carcinom	Plattenepithel- carcinom	kleinzelliges Carcinom	undifferenziertes Carcinom
H. und D. Barz (1982)	23,5 %	epidermoid 8,8 % anepidermoid 27,3 % gesamt 20,0 %	27,0 %	21,8 %
eigene Ergebnisse	31,3 % +)	14,8 %	32,4 %	14,3 %
S. Galluzzi P. M. Payne (1956)	32,5 %	10,7 %	30,1 %	

+) nur Fälle mit Gehirnautopsie berücksichtigt

Abb. 44 Die Häufigkeit von Gehirnmastasen für die verschiedenen histologischen Typen in den genannten Arbeiten

folgen in etwa gleichauf Plattenepithel- und undifferenzierte Carcinome.

S. Galluzzi und P. M. Payne (1955) stellen in ihrer Arbeit fest, daß die Metastasenhäufigkeit für das jeweilige Organ nahezu immer den gleichen Gradienten vom "undifferenzierten Carcinom" (was damals eben die beiden Autoren darunter verstanden) zum Plattenepithelcarcinom aufweist. Nur die Niere macht hier eine Ausnahme. Auch von H. Spencer (1977) wird beschrieben, daß Plattenepithelcarcinome mehr als andere histologische Typen des Bronchialcarcinoms zu einer Metastasierung in die Niere neigen. Er bringt dies in Verbindung mit Ergebnissen aus Tierexperimenten, wo Tumorzellklumpen häufiger als Suspensionen einzelner maligner Zellen zu Nierenmetastasen führen.

Wir stellen einmal bei gegebenen histologischen Typen die Häufigkeit der einzelnen Organmetastasen fest und hier zeigt sich, daß beim kleinzelligen Carcinom, Adenocarcinom und undifferenzierten Carcinom die Nieren stets deutlich geringer als die Leber, der Knochen, die Nebennieren und das Gehirn befallen sind. Beim Plattenepithelcarcinom liegen die Raten für die oben genannten fünf Organe dicht beieinander.

Beobachtet man nun jeweils ein Metastasierungsorgan und vergleicht die Metastasierungsraten der verschiedenen histologischen Typen, so liegt das Plattenepithelcarcinom für Leber und Knochen mit Abstand am Ende der Häufigkeitsskala. In Nebenniere und Gehirn metastasieren kleinzelliges und Adenocarcinom deutlich stärker als undifferenziertes und Plattenepithelcarcinom, die in etwa gleichauf liegen. Bei der Niere hingegen liegen die Häufigkeiten des kleinzelligen Carcinoms, Plattenepithelcarcinoms und Adenocarcinoms in der gleichen Größenordnung.

Unterstrichen wird obiges noch durch das Ergebnis von H. und D. Barz (1982) für das epidermoide Plattenepithelcarcinom, wo die Niere den häufigsten Metastasierungsart darstellt noch vor der Leber, dem Knochen, der Nebenniere und dem Gehirn.

Bezüglich der Hautmetastasen kann man nur die Feststellung von H. Spencer (1977) bekräftigen, wonach in 1 - 4 % aller Bronchialcarcinome Hautmetastasen auftreten und die Mehrheit auf Oatzellcarcinome zurückgeführt wird.

	kleinzelliges Carcinom 68	Platten- epithelcar. 62	Adeno- carcinom 49	undifferenziertes Carcinom 36	Sonstige 19	Gesamt 234
Leber	46 67,6 %	14 22,6 %	21 42,9 %	12 33,3 %	8	101 43,2 %
Knochen	42 61,8 %	12 19,4 %	27 55,1 %	19 52,8 %	8	108 46,2 %
Nebennieren	31 45,6 %	14 22,6 %	26 53,1 %	8 22,2 %	6	85 36,3 %
Nieren	12 17,6 %	11 17,7 %	11 22,5 %	3 8,3 %	3	40 17,1 %
Gehirn	22 32,4 %	9 14,5 %	15 30,6 %	5 13,9 %	3	54 23,1 %
Schilddrüse	15 22,1 %	7 11,3 %	8 16,3 %	4 11,1 %	1	35 15,0 %
Pankreas	10 14,7 %	1 1,6 %	4 8,2 %	1 2,8 %	-	16 6,8 %
Haut	5 7,4 %	1 1,6 %	-	2 5,6 %	-	8 3,4 %
Milz	1 1,5 %	1 1,6 %	5 10,2 %	1 2,8 %	-	8 3,4 %
Magen	4 5,9 %	1 1,6 %	2 4,1 %	-	-	7 3,0 %
Duodenum	2 2,9 %	1 1,6 %	1 2,0 %	1 2,8 %	-	5 2,1 %
Jejunum						
Ileum						
Colon	1 1,5 %	1 1,6 %	-	-	-	2 0,9 %
Myokard	2 2,9 %	3 4,8 %	1 2,0 %	-	-	6 2,6 %
Prostata	1 1,5 %	-	-	-	-	1 0,4 %
Hoden	1 1,5 %	-	-	-	-	1 0,4 %
Hypophyse	1 1,5 %	1 1,6 %	1 2,0 %	-	-	4
Zungenrund						
Zwerchfell		Großes Netz	Harnblase	Tonsille		
Peritoneum		Peritoneum		Uterus		
Ovar						
Rektum						

Abb. 45 Die gesamte Organmetastasierung der verschiedenen histologischen Typen in unserem Untersuchungsgut

eigene Ergebnisse: (siehe auch Abb. 45)

kleinzelliges Carcinom	n = 68	(5)	7,4 %
Plattenepithelcarcinom	n = 62	(1)	1,6 %
Adenocarcinom	n = 49	(-)	---
undifferenziertes Carcinom	n = 36	(1)	2,8 %

5.1.3. Histologie und zweite Tumorkrankheit

Im folgenden werden sämtliche Sektionsprotokolle berücksichtigt, gleichgültig ob eine frühere Operation vorliegt oder nicht. Dabei ergibt sich für die verschiedenen histologischen Typen ein maligner bzw. benigner Zweittumor.

beim kleinzelligen Carcinom	(n = 72) in vier,
beim Plattenepithelcarcinom	(n = 74) in zwei,
beim Adenocarcinom	(n = 53) in einem,
beim undifferenzierten Carcinom	(n = 42) in fünf
und beim Zylindrom	(n = 2) in einem Fall.

In insgesamt 13 Obduktionen findet man also neben einem Bronchialcarcinom noch ein weiteres Geschwulst, davon sind vier Tumoren des Magens (Magencarcinom, Leiomyom) und weitere vier Tumoren der ableitenden Harnwege (Hypernephroides Nierencarcinom, tubuläres Adenom und papilläres Urothelcarcinom). Zweimal treten Tumoren des Dickdarmes (Sigma- bzw. Rektumcarcinom), zweimal Prostatacarcinome als Zweittumorkrankheit auf und je einmal ein Plasmocytom und ein Retikulumzellsarkom der Tonsillen.

5.2.1. Lebensalter, Histologie und Organmetastasierung

Wie verhält sich die Metastasierung in die Leber, den Knochen, die Nebenniere, Niere und das Gehirn mit zunehmendem Lebensalter?

5.2.1.1. Kleinzelliges Carcinom (Abb. 46)

Ob die Metastasierungsraten bis zum 40. und zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr für die einzelnen Organe jeweils größer oder kleiner sind als für das 6. Lebensjahrzehnt, läßt sich in unserem Material aufgrund der geringen Fallzahl nicht entscheiden. Die Rate beträgt für die Jahre bis zum 40. für die oben genannten Organe stets 100 %, doch finden wir in dieser Altersstufe nur zwei Patienten. Für das darauffolgende

kleinzelliges Carcinom

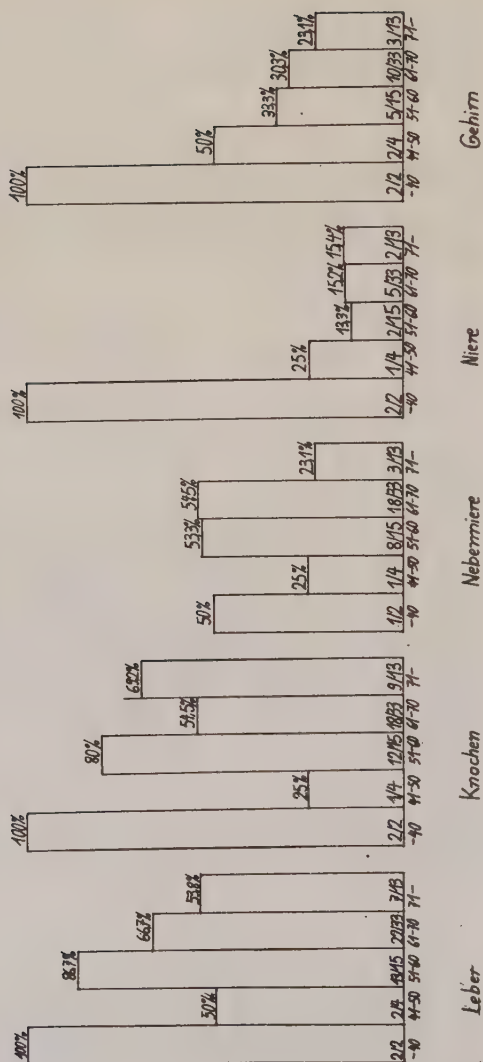


Abb. 46 Die Metastasierung des kleinzelligen Carcinoms in die genannten Organe mit zunehmendem Lebensalter

Jahrzehnt haben wir vier Patienten mit kleinzelligem Carcinom; die Werte hierfür schwanken zwischen 50 und 25 %.

Leber

An der Leber sieht man eine kontinuierliche Abnahme ihres metastatischen Befalls für die Jahre nach dem 50. Geburtstag. So nimmt die Häufigkeit der Absiedlungen von 86,7 % (13/15) im 6. über 66,7 % (22/23) im 7. Lebensjahrzehnt auf schließlich 53,8 % (7/13) für die Jahre nach dem 70. ab.

Knochen

Im 6. Lebensjahrzehnt hält sich die Metastasierung in den Knochen mit 80 % (12/15) praktisch in der gleichen Größenordnung wie für die Leber. In den darauffolgenden beiden Altersstufen erfolgt zunächst ein Abfall auf 54,5 % (18/33), sodann ein Anstieg auf 66,7 % (22/33). Diese Schwankungen sind vielleicht zum Teil damit zu erklären, daß es sich beim Knochen nicht um ein so begrenztes Organ wie z.B. die Leber und die Niere handelt.

Nebenniere

Die Metastasierung in die Nebenniere ist vom 51. bis zum 70. Lebensjahr praktisch gleich hoch (53,3 %, 8/15; 54,5 %, 18/33). Auffallend ist, daß nach dem 70. Lebensjahr ein starker Abfall um mehr als die Hälfte auf 23,1 % (3/13) erfolgt.

Niere

Die Niere nimmt unter den oben aufgezählten Organen insofern eine Sonderstellung ein, als bei ihr sich der metastatische Befall ab dem 51. Lebensjahr bis in die höchste Altersstufe nicht wesentlich ändert (13,3 %, 2/15; 15,2 %, 5/33; 15,4 %, 2/13).

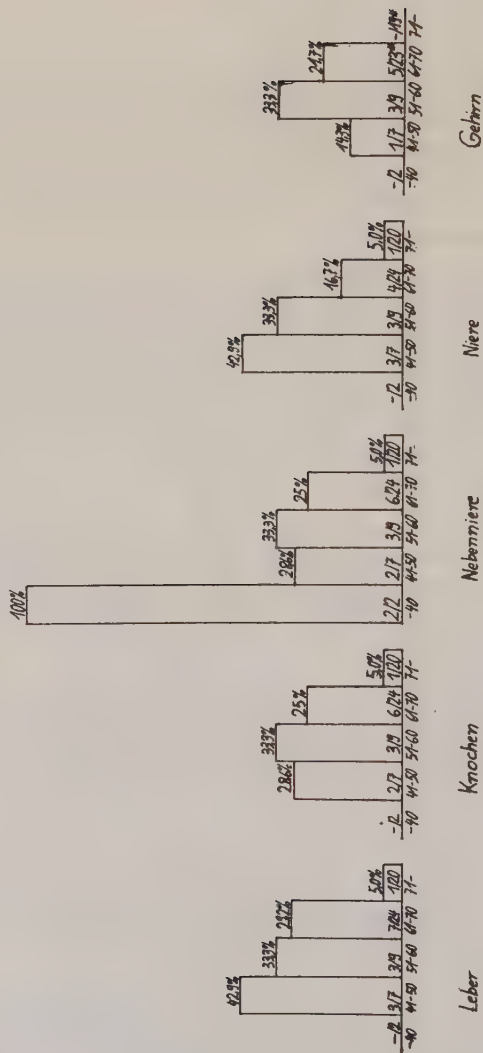
Gehirn

Ab dem 50. Lebensjahr nehmen die Häufigkeiten bis in die höchste Altersstufe zwar langsam aber stetig ab, so mit 33,3 % (5/15) im 6. über 30,3 % (10/33) im 7. und 23,1 % (3/13) für die übrigen Lebensjahrzehnte.

5.2.1.2. Plattenepithelcarcinom (Abb. 47)

Beim Plattenepithelcarcinom fällt gleich zu Beginn die niedrigere Metastasierungstendenz auf; lediglich ein einziger Wert liegt über 50 %, was bei 25 Einzelwerten schon sehr eindrücklich ist. Auch hier läßt sich für die Jahre vor dem 5. Lebensjahrzehnt über

Plattenepithelcarcinom



+) ein Fall Teilsektion (ohne Kopf)

Abb. 47 Die Metastasierung des Plattenepithelcarcinoms in die genannten Organe mit zunehmendem Lebensalter

den metastatischen Befall der Organe wegen der kleinen Anzahl von zwei Patienten keine allgemeine Aussage treffen.

Leber

Für die Leber ergibt sich der Wert von 0 % (-/2), da beide Patienten, die nicht älter als 40 Jahre wurden, keinerlei Metastasierung in die Leber aufweisen, was schon überrascht, da man den im Leben früh auftretenden Carcinomen eine höhere Malignität und "Wachstumskraft" zuschreibt. Vom 41. Lebensjahr bis in die höchsten Lebensalter verhält sich aber wieder alles so, wie man es erwartet: Eine gleichmäßige Abnahme der Metastasierungsrate auf 42,9 % (3/7) im 5., 33,3 % (3/9) im 6., 29,2 % (7/24) im 7. Lebensjahrzehnt und dann ein Absacken auf 5 % für die Jahre danach.

Knochen

Auch für den Knochen kann man im wesentlichen das gleiche annehmen; Ebenfalls 0 % (-/2) bis zum 40. Lebensjahr und dann auch eine kontinuierliche Abnahme bis in die höchsten Lebensalter, wenn man bei dem Wert für das 5. Jahrzehnt bedenkt (28,6 %, 2/7), daß ein metastasierter Fall mehr eine Steigerung von 28,6 % auf 42,9 % (3/7) mit sich bringen würde. Ab dem 51. Lebensjahr nimmt die Metastasierungsrate nach den tatsächlich ermittelten Werten wieder in einer schönen Regelmäßigkeit ab (33,3 %, 3/9; 25,0 %, 6/24; 5,0 %, 1/20).

Nebenniere

Die Nebenniere verhält sich ab dem 41. Lebensjahr bis nach 71 genauso wie der Knochen. Auffällig ist nur, daß die schon oben erwähnten beiden Fälle vor dem 41. Lebensjahr nun Metastasen in der Nebenniere aufweisen (100 %).

Niere

Die Niere verhält sich parallel der Leber und zeigt mit zunehmendem Alter also eine Abnahme des metastatischen Befalls; lediglich der Wert für die Jahre vom 61. bis zum 70. Lebensjahr ist anders und weicht mit 16,7 % (4/24) deutlich von den 29,2 % (7/24) der Leber ab.

Gehirn

Ab dem 51. Lebensjahr aufwärts zeigt sich hier das gleiche Grundverhalten wie bei den anderen Metastasierungsorganen, nämlich eine stetige Abnahme von 33,3 % (3/9) über 21,7 % (5/23⁺) zu 0 % (-/19⁺). Die 0 % bis zum 40. Lebensjahr sind uns nicht mehr neu, aber doch der etwas (zufällig ?) niedrige Wert für das darauffolgende Jahrzehnt (14,3 %, 1/7)

5.2.1.3. Adenocarcinom (Abb. 48)

Das Problem zu kleiner Zahlen an Patienten, die Träger dieses histologischen Carcinomtyps sind, tritt in den beiden niedrigsten Altersstufen auf. So sind die Werte bis zum 50. Lebensjahr, die auf zwei bzw. drei Patienten je Altersstufe beruhen, für weiterreichende Schlüsse nicht verwandbar.

Leber

Das Adenocarcinom zeigt eine etwas verhaltene Tendenz in die Leber zu metastasieren. Dies ist schon daran zu erkennen, daß die 50-Prozentmarke in keinem Alter überschritten wird. Mit Einschränkung für die oben erwähnten Altersstufen kann man sagen, daß der metastatische Befall der Leber bis zum 70. Lebensjahr etwa 50 % beträgt. Die Zahlen im einzelnen: 47,7 % (8/17) und 50 % (7/14) für das 6. bzw. 7. Lebensjahrzehnt, dann im hohen Alter ab dem 71. Lebensjahr ein deutlicher Abfall auf 25 % (3/12).

Knochen

Der stark schwankende Verlauf ist einmal auf die vielleicht noch etwas zu kleinen Fallzahlen zurückzuführen; doch da dies bei anderen histologischen Typen ebenfalls der Fall ist, liegt es wohl mehr an der Schwierigkeit, möglichst alle Knochenmetastasen in einem Patienten zu erfassen. Nach den vergleichsweise niedrigen 47,1 % (8/17) für die Jahre zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr folgt ein steiler Anstieg auf 71,4 % (10/14) für das 7. Lebensjahrzehnt um nach dem 70. Lebensjahr auf 33,3 % (4/12) abzusacken.

Nebennieren

Vom 41. - 70. Lebensjahr liegt die Metastasierungsrate praktisch konstant in der gleichen Größenordnung von 65 - 70 % (66,7 %, 2/3; 64,7 %, 11/17; 71,4 % 10/14). Ab dem 71. Lebensjahr ändert sich jedoch dieses Bild dramatisch, indem die Häufigkeit der Nebennierenmetastasen auf etwa 1/9 der vorangehenden Werte abfällt.

Adenocarcinom

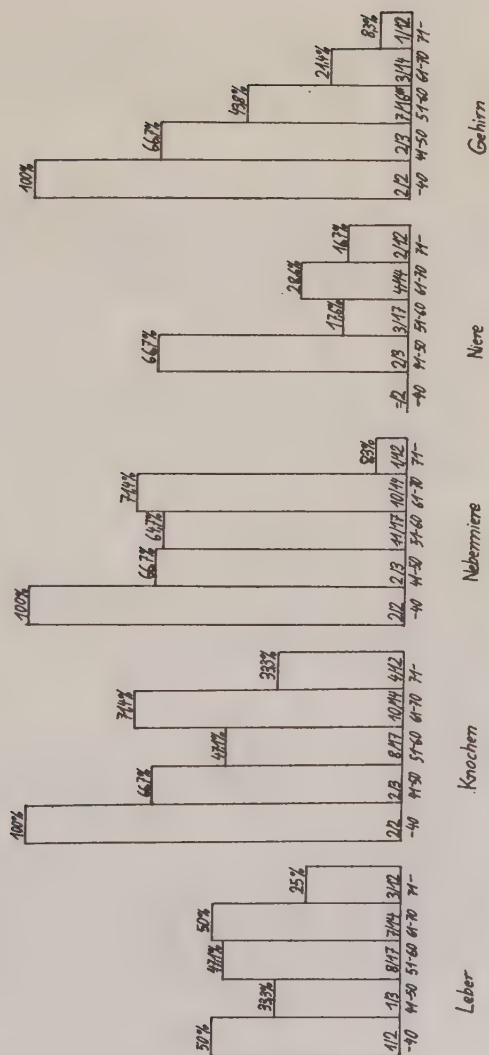


Abb. 48 Die Metastasierung des Adenocarcinoms in die genannten Organe mit zunehmendem Lebensalter

Niere

Die Niere ist deutlich weniger befallen als die anderen Organe. Vom 51. Lebensjahr aufwärts schwankt die Metastasierungsrate in etwa um die 20 - 25 %; so beträgt sie vom 51. - 60. Lebensjahr 17,6 % (3/17), vom 61. - 70. Lebensjahr 28,6 % (4/14) und ab dem 71. Lebensjahr 16,7 % (2/12).

Gehirn

Für das Gehirn ergibt sich eine so schön gleichmäßig und gesetzmäßig abnehmende Kurve, so daß man geneigt ist, sie uneingeschränkt zu akzeptieren: von 43,8 % (7/16) ⁺ über 21,4 % (3/14) auf schließlich 8,3 % (1/12) für die Jahre nach dem 70. Lebensjahr.

⁺ Zahlen, die mit einem ⁺ gekennzeichnet sind, weisen eine veränderte Gesamtzahl von Fällen in einer Altersstufe auf. Dies bezieht sich immer auf die Metastasierungsrate ins Gehirn, wo Teilsektionen (sprich ohne Kopfsektion) aus der Betrachtung ausgeschlossen wurden.

5.2.1.4. Undifferenziertes Carcinom (Abb. 49)

Hierbei haben wir keinen einzigen Fall, der jünger als 40 Jahre ist. Auch die Ergebnisse zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr dürfen nur mit größerem Vorbehalt berücksichtigt werden, da sie nur auf fünf Patienten beruhen.

Leber

Bei der Leber beobachten wir wieder eine gesetzmäßige Abnahme des metastatischen Befalls mit zunehmendem Lebensalter, wenn man bei den 40 % (2/5) zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr den Maßstab nicht ganz so streng anlegt. Es ist nicht zu entscheiden, ob vor den 62,5 % (5/8) für das 6. Lebensjahrzehnt, wie ermittelt ein Anstieg von 40 % auf 62,5 % oder zumindest denkbar ein Abfall von einem höheren Wert liegt. Ab dem 51. Lebensjahr geht es kontinuierlich bergab, von 62,5 % (5/8) im 6., 27,3 % (3/11) im 7. Lebensjahrzehnt auf 16,7 % (2/12) danach.

undifferenziertes Carcinom

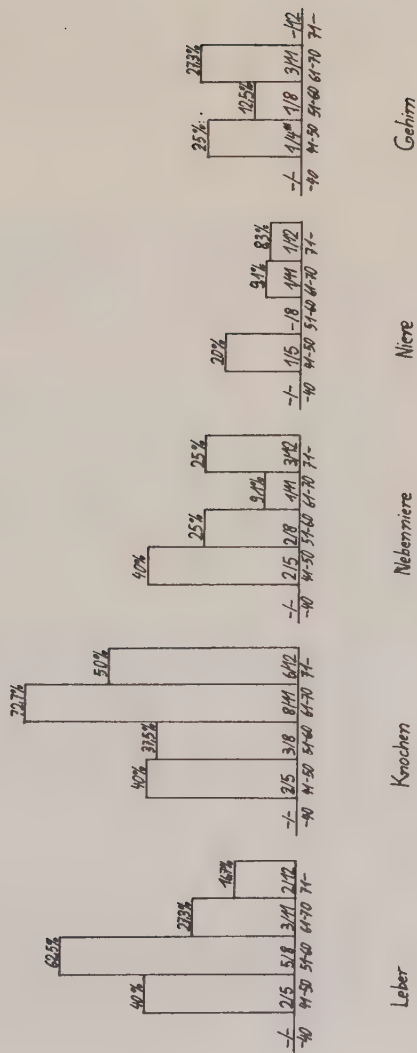


Abb. 49 Die Metastasierung des undifferenzierten Carcinoms in die genannten Organe mit zunehmendem Lebensalter

Knochen

Vom 41. bis zum 60. Lebensjahr liegt der Befall bei 40 % (genau 40 %, $\frac{2}{5}$ bzw. 37,5 %, $\frac{3}{8}$). Dann erfolgt ein Anstieg auf die Marke von 72,7 % ($\frac{8}{11}$) für das 7. Lebensjahrzehnt und auch die 50 % ($\frac{6}{12}$) nach dem 71. Lebensjahr sind beachtlich hoch. Auf die Problematik bei Knochenmetastasen wurde bereits hingewiesen.

Nebenniere

Insgesamt ist die Metastasierung in die Nebenniere gering, dafür aber um so uneinheitlicher in unseren Ergebnissen: 40 % ($\frac{2}{5}$) zwischen 41. und 50. Lebensjahr, dann 25 % ($\frac{2}{8}$) im 6. und 9,1 % im 7. Lebensjahrzehnt und letztendlich wieder 25 % ($\frac{3}{12}$) nach dem 71. Lebensjahr.

Niere

Ähnlich verhält es sich mit der Niere. 20 % ($\frac{1}{5}$) im 5. Lebensjahrzehnt, keine Metastasierung in der Niere im 6. und einmal in elf Fällen (9,1 %) im 7. Lebensjahrzehnt; nach dem 70. Lebensjahr beträgt die Metastasierungsrate 8,3 % ($\frac{1}{12}$). Alles in allem ist die Metastasierungsrate für die drei höchsten Altersklassen sehr gering.

Gehirn

Das Gehirn weist in einem der vier Kopfsektionen im Alter von 41 - 50 Jahren metastatischen Befall auf. Für das folgende Lebensjahrzehnt ergibt sich eine Quote von 12,5 % ($\frac{1}{8}$), zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr errechnen wir eine Rate von 27,3 % ($\frac{3}{11}$), für die Jahre nach dem 70. Lebensjahr konnte keine Beteiligung des Gehirns in den entsprechenden zwölf Autopsien mehr nachgewiesen werden.

5.2.2.

Das gleiche Problem, das wir gerade abgehandelt haben, soll nun von einem anderen Blickwinkel aus betrachtet werden. Wir stellen die Frage, ob sich in den verschiedenen Altersstufen die Reihenfolge für die Häufigkeit des metastatischen Befalls der fünf betrachteten Organe ändert.

5.2.2.1. Kleinzelliges Carcinom (Abb. 50)

Sehr fragwürdig ist die Interpretation der Ergebnisse bis zum 50. Lebensjahr, da wir in den entsprechenden Altersstufen nur zwei bzw. vier Patienten haben. Darum seien sie für die folgenden Erörterungen nicht weiter berücksichtigt.

Für das 6. Lebensjahrzehnt läßt sich folgende Reihenfolge in der Häufigkeit des Befalls aufstellen: Am häufigsten ist die Leber und fast ebenso häufig der Knochen Sitz von Metastasen; in jeweils deutlichem Abstand zueinander folgen Nebenniere, Gehirn und Niere.

7. Lebensjahrzehnt: Im Vergleich zum 6. Lebensjahrzehnt ist die Häufigkeit der Metastasen in Leber und Knochen zurückgegangen, während sich die Absiedlungsraten für Nebenniere, Gehirn und Niere nicht veränderten. Die Leber ist zwar wieder das am häufigsten befallene Organ, aber nun sind die Nebennieren ebenso stark betroffen wie der Knochen. Deutlich weniger mit Metastasen behaftet und in der Reihenfolge zueinander unverändert sind das Gehirn und die Nieren.

Nach dem 70. Lebensjahr schwächt sich die Neigung zur Absiedlung in die Leber leicht ab, während sie für den Knochen gering zunimmt, so daß in dieser Altersstufe der Knochen vor der Leber das am stärksten in Mitteleidenschaft gezogene Organ darstellt. Gegenüber dem vorangehenden Jahrzehnt ist die Nebenniere deutlich weniger oft Sitz von Metastasen, die Neigung, ins Gehirn abzusiedeln, läßt dagegen nur leicht nach, während sie für die Niere konstant bleibt. So werden nun Nebenniere, Gehirn und Niere nahezu gleich häufig von Metastasen befallen.

Resumé: Die Leber ist das bevorzugt befallene Organ, jedoch werden mit zunehmendem Alter die Knochenmetastasen häufiger. Die Absiedlungen in die Leber gehen zurück. Nach dem 70. Lebensjahr nimmt die Tendenz zur Streuung in die Nebennieren ab, während sie für die Niere und das Gehirn über die Jahrzehnte nahezu konstant bleibt.

5.2.2.2. Plattenepithelcarcinom (Abb. 51)

Auffallend ist für die Jahre vor dem 41. Geburtstag, daß beide Patienten mit Plattenepithelcarcinom Metastasen in den Nebennieren aufweisen, während die übrigen Organe frei sind.

Kleinzelliges Carcinom

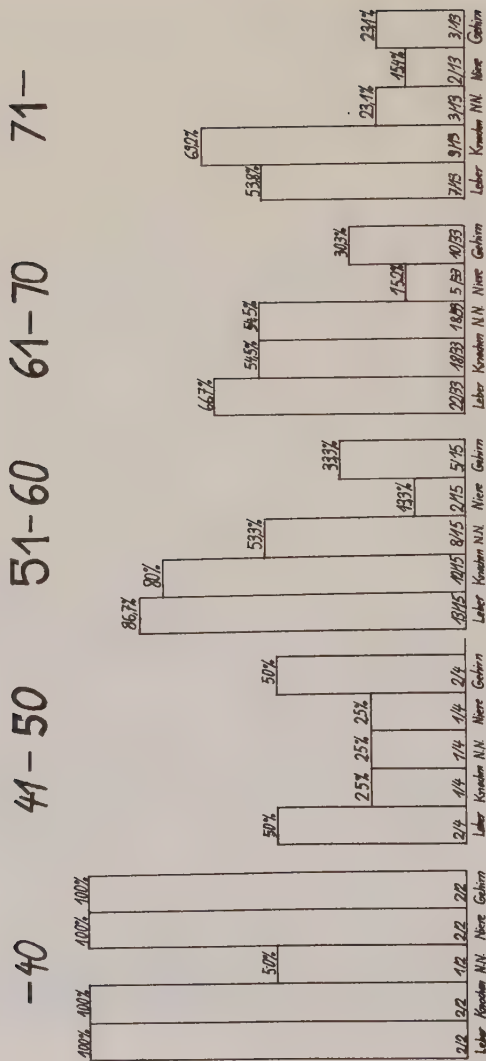


Abb. 50 Das kleinzellige Carcinom und seine Metastasierung in die genannten Organe für die jeweilige Altersstufe

Plattenepithelcarcinom

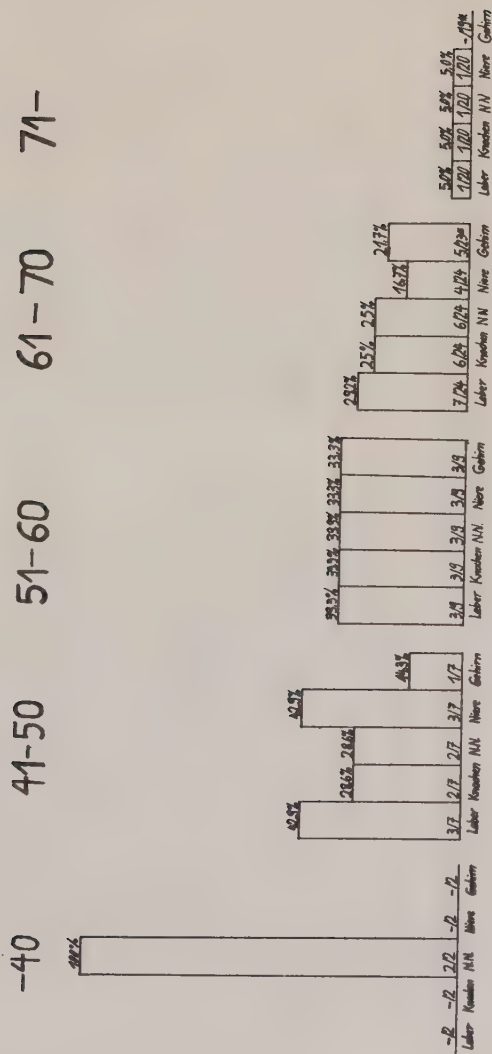


Abb. 51 Das Plattenepithelcarcinom und seine Metastasierung in die genannten Organe für die jeweilige Altersstufe

Im 5. Lebensjahrzehnt sind nahezu alle Organe gleich häufig befallen, nur die Absiedlungen in Leber und Niere überwiegen leicht.

Im 6. Lebensjahrzehnt ist der Befall der einzelnen Organe selbst nach dem Prozentwert völlig gleich.

Auch für das folgende Lebensjahrzehnt ändert sich das Bild praktisch nicht. Etwas betont ist die Leber, aber nahezu gleichauf sind Knochen, Nebenniere und Gehirn, etwas nachgelassen hat der Befall der Niere.

Ab dem 70. Lebensjahr läßt die allgemeine Metastasierung neigung gegenüber den drei davor liegenden Lebensjahrzehnten deutlich nach, ohne daß sich am gleichmäßigen Befall der hier betrachteten Organe etwas ändern würde.

Resumé: Für das Plattenepithelcarcinom läßt sich eigentlich kein deutlich bevorzugtes Metastasierungsorgan angeben. Während die Häufigkeiten des Organbefalles für das 5., 6. und 7. Lebensjahrzehnt praktisch gleich sind, fallen sie nach dem 70. Lebensjahr deutlich ab.

5.2.2.3. Adenocarcinom (Abb. 52)

Bis zum 40. Lebensjahr und für das 5. Lebensjahrzehnt sind in unserem Obduktionsgut nur zwei bzw. drei Patienten vorhanden. Aufgrund dieser kleinen Anzahl je Altersstufe verzichten wir auf eine nähere Beschreibung und Erläuterung des Ergebnisses.

Das 6. Lebensjahrzehnt weist die Nebennieren als den häufigsten Metastasierungsort deutlich vor den etwa gleich stark befallenen Organen Leber, Knochen und Gehirn aus. Die Niere hingegen zeigt mit Abstand die wenigsten Absiedlungen.

Im 7. Lebensjahrzehnt ist die Leber zusammen mit der Nebenniere nicht wesentlich häufiger von der Tumoraussaat betroffen wie ein Jahrzehnt zuvor. Zugenommen hat dagegen die Anzahl an Knochenmetastasen, geringfügig auch der Befall der Nieren während das Gehirn nun deutlich weniger Sitz von Absiedlungen ist. So sind nun Nebennieren und Knochen gefolgt von der Leber am häufigsten von Metastasen betroffen. Gehirn und Niere sind die Organe mit der geringsten Metastasierungshäufigkeit, wobei die Niere noch etwas stärker befallen ist.

Adenocarcinom

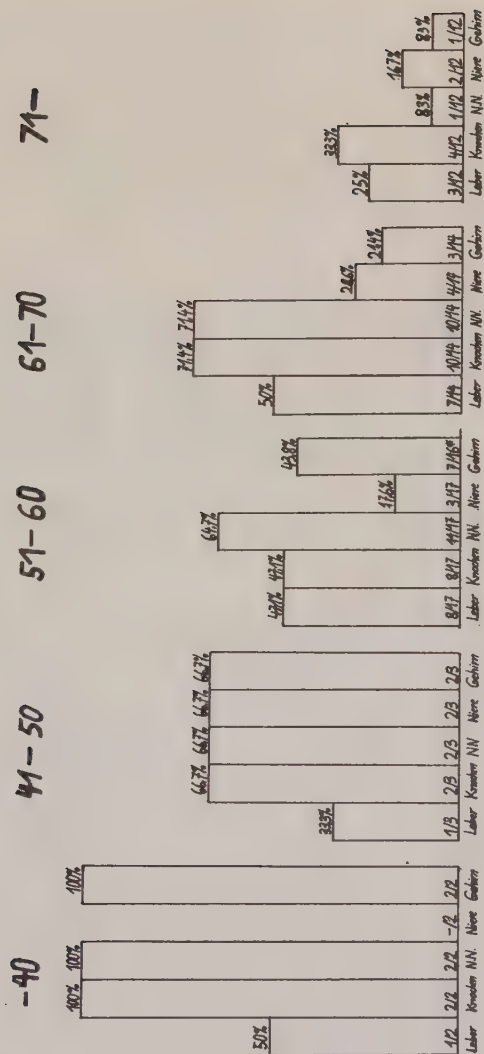


Abb. 52 Das Adenocarcinom und seine Metastasierung in die genannten Organe für die jeweilige Altersstufe

Ab dem 71. Lebensjahr läßt sich nun auch für das Adenocarcinom der von den anderen histologischen Typen bekannte altersgemäße Abfall nachweisen. Die Werte für Knochen, Leber, Niere und Gehirn haben sich in etwa halbiert, so daß diese Organe gegenüber dem vorangehenden Lebensjahrzehnt von der Häufigkeit her die gleiche Reihenfolge aufweisen. Der Wert für die Nebennieren fällt aber auf etwa $1/9$ des Wertes im zuletzt betrachteten Lebensjahrzehnt und nimmt so zusammen mit dem Gehirn am geringsten am Metastasierungsgeschehen teil.

Resumé: Beim Adenocarcinom zählen die Nebennieren bis zum 70. Lebensjahr zu den am häufigsten betroffenen Metastasierungsorganen. Auch hier nehmen die Knochenmetastasen mit dem Alter zu, so daß sie gar nach dem 70. Lebensjahr am häufigsten sind. Die Leber behält ihre Mittelstellung bei. Die Niere hält im wesentlichen ihr Niveau, während die Metastasierung ins Gehirn stetig nachläßt und somit sogar unter den Wert für die Niere fällt. Beachtenswert ist der äußerst drastische Abfall der Nebennierenmetastasen in der höchsten Altersstufe.

5.2.2.4. Undifferenziertes Carcinom (Abb. 53)

Vor dem 40. Lebensjahr findet sich in unserem Material kein einziger Fall.

Im 5. Lebensjahrzehnt sind zwar fünf Patienten gestorben und auch obduziert worden, doch ist die Zahl so klein, daß die hier ermittelten Ergebnisse nur unter großem Vorbehalt zur Erfassung der allgemeinen Metastasierungstendenz herangezogen werden können. In dieser Altersstufe sind praktisch alle Organe gleich stark von Metastasen betroffen.

Für das 6. Lebensjahrzehnt ermitteln wir einen starken metastatischen Befall der Leber; danach folgen deutlich abgesetzt und jeweils nur durch eine Metastase mehr voneinander getrennt der Knochen, die Nebennieren, das Gehirn und die Nieren, wobei letztere keine Metastasen mehr aufweisen.

Im 7. Lebensjahrzehnt haben sich die Werte gegenüber den vorangehenden für Leber und Nebenniere in etwa halbiert, für Knochen und Gehirn verdoppelt und auch in den Nieren findet man jetzt eine Metastase. Mit Abstand ist nun der Knochen das am häufigsten betroffene Organ, gefolgt gemeinsam von Leber und Gehirn und noch-

undifferenziertes Carcinom

-40 41-50 51-60 61-70 71-

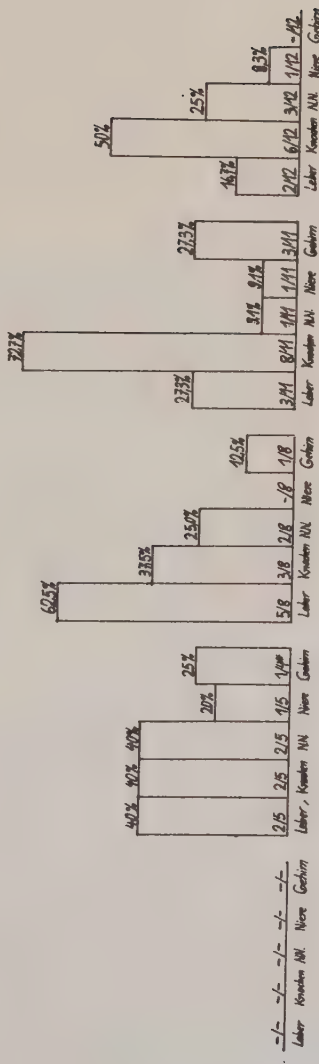


Abb. 53 Das undifferenzierte Carcinom und seine Metastasierung in die genannten Organe für die jeweilige Altersstufe

mals deutlich abgesetzt folgen dann Niere und Nebenniere mit je einer Metastase.

Nach dem 70. Lebensjahr weist jedes Organ generell, wenn auch mit unterschiedlichem Ausmaß, einen geringeren metastatischen Befall als ein Jahrzehnt davor auf, nur die Nebenniere macht hier eine Ausnahme. Das Organ mit den meisten Absiedlungen bleibt der Knochen, gefolgt von der Nebenniere und jeweils um eine Metastase weniger befallen von Leber, Niere und Gehirn, das somit überhaupt keine Absiedlungen mehr aufweist.

Resumé: Bemerkenswert ist der starke Abfall der Metastasierung in die Leber und die starke Stellung des Knochens mit zunehmendem Alter. Auffallend ist auch die geringe Metastasierungstendenz in die Nebennieren, da in den höchsten drei Altersstufen kein Wert über der 25-Prozentmarke liegt. Auch Gehirn und Nieren weisen bemerkenswert wenige Absiedlungen auf, wobei ersteres doch noch etwas häufiger befallen ist.

5.2.3. Zusammenfassung wichtiger Feststellungen

Wir haben zu den vorangegangenen Untersuchungen keine Literatur gefunden. Die Untersuchung des Metastasierungsverhaltens unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Histologie, des Lebensalters und der Metastasierungsorgane kann unserer Meinung nach auch feinere Unterschiede im Verhalten der verschiedenen Tumormformen aufzeigen.

Was unter diesen Bedingungen auffällt ist die Tatsache, daß der metastatische Befall der einzelnen Organe mit zunehmendem Alter nicht im Gleichklang abnimmt und auch das bevorzugte Metastasierungsorgan wechselt. So ist in der höchsten Altersstufe der Knochen für das kleinzellige Carcinom, das Adenocarcinom und das undifferenzierte Carcinom das am häufigsten betroffene Organ, während in den davor liegenden Jahrzehnten beim kleinzelligen Carcinom die Leber, beim Adenocarcinom die Nebenniere und beim undifferenzierten Carcinom Leber und fast ebenso stark der Knochen dominiert. Auffallend ist auch der starke Abfall der Nebennierenmetastasen nach dem 70. Lebensjahr beim kleinzelligen Carcinom und Adenocarcinom. Beim Plattenepithelcarcinom nehmen Nebennierenmetastasen auch stark ab, aber, im Gegensatz zu oben, im gleichen Maße wie die anderen Organmetastasen. Beim undifferenzierten Carcinom befinden sich diese bereits von vornherein auf einem sehr niedrigen Niveau. Somit können die unterschiedlichen Zahlen in der Literatur nicht nur auf der unterschiedlich stark verwandten Sorgfalt sondern auch auf einer etwas veränderten Alterszusammensetzung beruhen.

5.3. Histologie, Ausbreitungsstadium und Organbefall

5.3.1.1. Zusammensetzung des Untersuchungsgutes (Abb. 54)

Es werden bei dieser Fragestellung auch die operierten Carcinome berücksichtigt und so weisen in unserem Material

- das kleinzellige Carcinom in 11,1 %
- das Plattenepithelcarcinom in 50 %
- das Adenocarcinom in 22,6 % und
- das undifferenzierte Carcinom in 23,8 %

keinerlei nachweisbare hämatogene extrapulmonale Metastasen auf. Untersucht man nun, wie häufig die einzelnen histologischen Typen hämatogen in extrapulmonale Organe metastasieren, so findet man, daß die meisten Patienten

- mit kleinzelligem Carcinom zwei (in 23,6 %),
- mit Plattenepithelcarcinom eine (in 23,6 %),
- mit Adenocarcinom zwei (in 24,5 %) und
- mit undifferenziertem Carcinom eine bzw. zwei Metastasen (28,6 % bzw. 26,2 %)

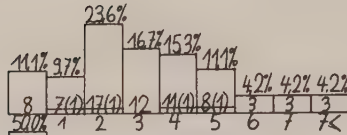
aufweisen. Aufgrund dieser Ergebnisse ist das kleinzellige Carcinom das metastasierensfreudigste Bronchialcarcinom deutlich vor dem Adeno- und undifferenzierten Carcinom; das Plattenepithelcarcinom dagegen weist in der Hälfte aller Fälle keine extrapulmonalen Organmetastasen auf.

5.3.1.2. Tumorkranke mit einer Organmetastase (Abb. 55)

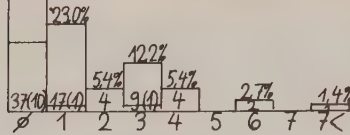
Die 43 Patienten, deren Bronchialcarcinom in unserem Obduktionsgut zu einer nachweisbaren extrapulmonalen Metastase führte, werden im folgenden auf die Häufigkeit der einzelnen Organabsiedlungen untersucht. Bemerkenswerterweise betrifft es nur einen Kreis von sechs Organen, nämlich Gehirn, Knochen, Nebenniere, Leber, Niere und Herz, hier besonders Epi- und Perikard (Ausbreitung per continuitatem !?).

Auch in der Arbeit von H. Barz, D. Barz, P. Klemm (1982) ist der Erstbefall für alle Bronchialcarcinome einmal untersucht worden. Wir haben an deren Ergebnissen eine leichte Änderung vorgenommen, damit sie besser mit unseren vergleichbar sind. Da wir die Lungen als primäres Metastasierungsorgan aus methodischen Gründen außer Acht lassen, haben wir die Fallzahl von 299 Obduktionen mit einem befallenen Organ um die 52 Fälle, in denen nach ihren Angaben die Lunge das erste Metastasierungsorgan war, verringert und die relativen Häufigkeiten der Organabsiedlungen auf 247 Fälle bezogen

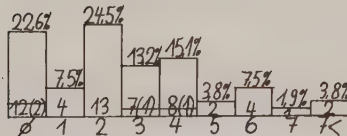
kleinzelliges Carcinom



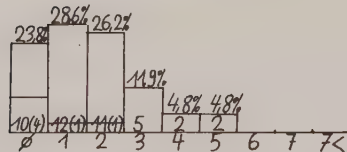
Plattenepithelcarcinom



Adenocarcinom



undifferenziertes Carcinom



Gesamt

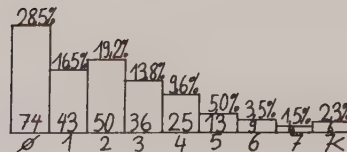


Abb. 54 Die Anzahl der bei den einzelnen Tumorkranken befallenen Organe und ihre Häufigkeit für die verschiedenen histologischen Typen wie für unser gesamtes Untersuchungsgut (260 Tumorkranke, bei einem Patienten mit zweiter Tumorkrankheit ist die Herkunft der Metastasen offen)

	Leber	Knochen	Nebenniere	Gehirn	Niere	Schilddrüse	Pankreas	Milz	Herz
H. Barz, n = 247 D. Barz, P. Klemm (1982)	24,3 %	24,7 %	12,1 %	27,9 %	8,1 %	0,8 %	1,2 %	0,8 %	--- %
eigene Ergebnisse n = 43	11,6 %	23,3 %	20,9 %	28,6 %	9,3 %	--- %	--- %	--- %	6,3 % Epi- + Perikard

Abb. 53 Die Häufigkeit der befallenen Organe bei Tumorkranken mit nur einer Organmetastase bei H. Barz et. al. und in unserem Untersuchungsgut

In beiden Arbeiten sind Leber, Knochen, Nebenniere, Gehirn und Niere die am häufigsten betroffenen Organe. Auch besteht eine gute zahlenmäßige Übereinstimmung für den Befall von Knochen, Gehirn und Niere. Geradezu vertauscht erscheinen die Ergebnisse für Leber und Nebenniere. Überraschend ist, daß nach beiden Arbeiten die Bronchialcarcinome mit Abstand am häufigsten zuerst ins Gehirn metastasieren; selbst die Absiedlung in den Knochen ist noch häufiger als die in die Leber. Uneinigkeit herrscht über den Befall von Leber und Nebenniere, während die Nieren übereinstimmend an letzter Stelle in der Reihenfolge der fünf am häufigsten betroffenen Organe stehen. Vielleicht ist dieser Unterschied in der unterschiedlichen Zusammensetzung des Materials zu suchen; z.B. betragen bei uns die Anteile des Plattenepithelcarcinoms und Adenocarcinoms 26,5 % bzw. 20,9 %, in der Arbeit von H. Barz, D. Barz und P. Klemm 42,2 % bzw. 11,9 %.

5.3.1.3. Der Organbefall mit zunehmender Metastasenzahl für das gesamte Untersuchungsgut (Abb. 56)

Von den fünf oben abgehandelten Organen sind bei ausgedehnter Metastasierung des Bronchialcarcinoms Leber, Knochen, Nebenniere und Niere praktisch immer zu 100 % befallen. Für die Leber ist dies schon mit mehr als vier, für die Nebenniere und den Knochen mit mehr als fünf und für die Niere mit mehr als sechs nachweisbaren Fernmetastasen der Fall. Die Metastasierungsrate für das Gehirn kommt auch bei fortgeschrittener Ausbreitung nicht über 75 % hinaus. Organe mit verzögerter Beteiligung am metastatischen Geschehen sind die Schilddrüse und mehr noch das Pankreas; sie werden erst bei maximaler Ausbreitung häufiger befallen.

5.3.1.4. Der Organbefall mit zunehmender Metastasenzahl für die einzelnen histologischen Typen

Leber (Abb. 57 und 60)

Das kleinzellige Carcinom zeigt bei den ersten Fernmetastasen eine deutlich stärkere Tendenz, in die Leber abzusiedeln als die übrigen histologischen Typen.

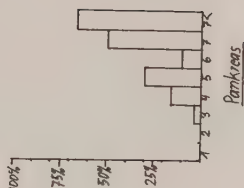
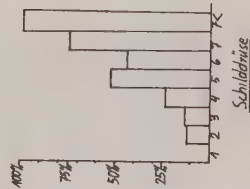
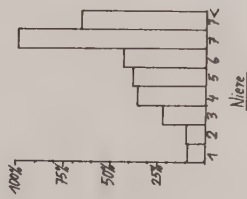
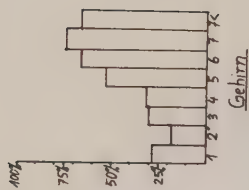
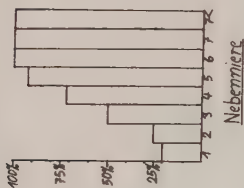
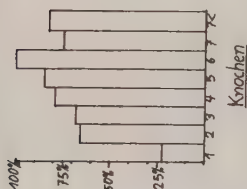
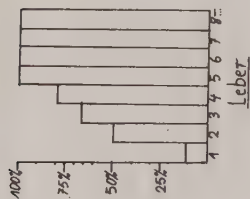


Abb. 56 Der Befall der genannten Organe mit zunehmender Anzahl der bei einem Tumorkranken nachweisbaren hämatogenen Metastasen (bezogen auf das gesamte Untersuchungsgeut)

Leber

	Metastasierungsgrad: Anzahl der befallenen Organe	
	1	2
kleinzelliges Carcinom	n = 7 28,6 %	n = 17 76,5 %
Plattenepithelcarcinom	n = 17 11,8 %	n = 4 25,0 %
Adenocarcinom	n = 4 --	n = 13 38,5 %
undifferenziertes Carcinom	n = 12 8,3 %	n = 11 27,3 %

Knochen

	Metastasierungsgrad: Anzahl der befallenen Organe	
	1	2
kleinzelliges Carcinom	n = 7 14,3 %	n = 17 64,7 %
Plattenepithelcarcinom	n = 17 11,8 %	n = 4 25,0 %
Adenocarcinom	n = 4 25,0 %	n = 13 69,2 %
undifferenziertes Carcinom	n = 12 50,0 %	n = 11 72,7 %

Abb. 57 Der Befall von Leber und Knochen für die verschiedenen histologischen Typen bei Tumorkranken mit ein bzw. zwei Organmetastasen

Knochen (Abb. 57 und 60)

Schon zu Beginn des metastatischen Ausbreitungsgeschehens zeigt vor allem das undifferenzierte Carcinom eine außerordentlich hohe Absiedlungsrate in den Knochen. Während das kleinzellige Carcinom und das Adenocarcinom nur wenig später nachziehen, bleiben Knochenmetastasen beim Plattenepithelcarcinom zunächst seltener.

Nebennieren (Abb. 58 und 60)

Während sich bei den Fällen mit jeweils einer Organmetastase keine auffallenden Unterschiede zwischen den einzelnen histologischen Typen ergeben (eine Ausnahme bildet lediglich das undifferenzierte Carcinom, das schon hier eine geringe Neigung zur Metastasierung in die Nebenniere andeutet), sieht es bei zwei Fernmetastasen pro Obduktionsfall anders aus. Hier zeigen kleinzelliges und undifferenziertes Carcinom einen geringen Befall der Nebennieren, hingegen das Adenocarcinom führt in über 50 % der Autopsien zu nachweisbaren Nebennierenmetastasen. Bei der Beurteilung der Tendenz des Plattenepithelcarcinoms sind wir zurückhaltend.

Niere (Abb. 58 und 61)

Auch unter diesem Blickwinkel kommt die schon öfter hervorgehobene Neigung des Plattenepithelcarcinoms, in die Nieren zu metastasieren, deutlich zum Vorschein. Die Nieren sind beim Plattenepithelcarcinom viel häufiger als bei den anderen histologischen Formen das Ziel der ersten Fernmetastasen.

Gehirn (Abb. 59 und 61)

Neu ist uns die auffallend starke Neigung des Adenocarcinoms, schon früh ins Gehirn zu metastasieren; vergleichsweise selten tritt dies beim kleinzelligen und undifferenzierten Carcinom auf, ganz abgesehen vom Plattenepithelcarcinom.

Schilddrüse (Abb. 59 und 61)

Die Schilddrüsenmetastasen treten häufiger erst bei einem weiter fortgeschrittenen Tumorgeschehen auf. Zwischen dem kleinzelligen, undifferenzierten und Plattenepithelcarcinom sind im frühen Stadium keine Unterschiede in Bezug auf den geringen Befall dieses Organs festzustellen. Unterboten werden diese Werte lediglich vom Adenocarcinom, das zu Beginn der Ausbreitung im Körper die Schilddrüse überhaupt nicht befällt.

Nebennieren

Metastasierungsgrad: Anzahl der befallenen Organe		
	1	2
kleinzelliges Carcinom	n = 7 28,6 %	n = 17 5,9 %
Plattenepithelcarcinom	n = 17 23,5 %	n = 4 50,0 %
Adenocarcinom	n = 4 25,0 %	n = 13 53,8 %
undifferenziertes Carcinom	n = 12 16,7 %	n = 11 18,2 %

Niere

Metastasierungsgrad: Anzahl der befallenen Organe		
	1	2
kleinzelliges Carcinom	n = 7 ---	n = 17 5,9 %
Plattenepithelcarcinom	n = 17 17,6 %	n = 4 25,0 %
Adenocarcinom	n = 4 ---	n = 13 7,7 %
undifferenziertes Carcinom	n = 12 ---	n = 11 9,1 %

Abb. 58 Der Befall von Nebennieren und Nieren für die verschiedenen histologischen Typen bei Tumorkranken mit ein bzw. zwei Organmetastasen

Gehirn

	Metastasierungsgrad: Anzahl der befallenen Organe	
	1	2
kleinzelliges Carcinom	n = 7	20,6 %
Plattenepithelcarcinom	n = 17	17,6 %
Adenocarcinom	n = 4	---
undifferenziertes Carcinom	n = 11 +	33,3 %
		n = 11
		9,1 %

+) eine Teilsektion bleibt unberücksichtigt

Schilddrüse

	Metastasierungsgrad: Anzahl der befallenen Organe	
	1	2
kleinzelliges Carcinom	n = 7	---
Plattenepithelcarcinom	n = 17	---
Adenocarcinom	n = 4	---
undifferenziertes Carcinom	n = 12	---
		n = 17
		17,6 %
		n = 4
		25,0 %
		n = 13

		n = 11
		18,2 %

Abb. 59 Der Befall von Gehirn und Schilddrüse für die verschiedenen histologischen Typen bei Tumorkranken mit ein bzw. zwei Organmetastasen

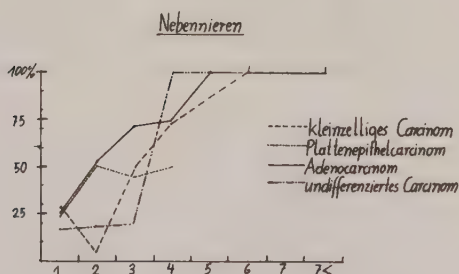
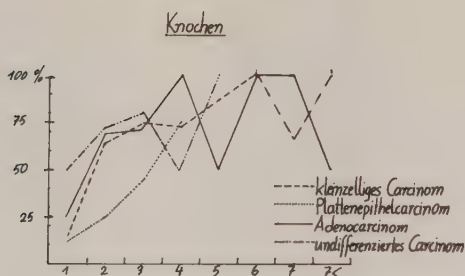
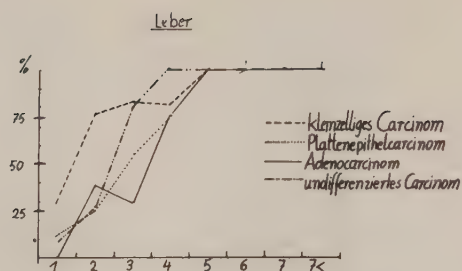
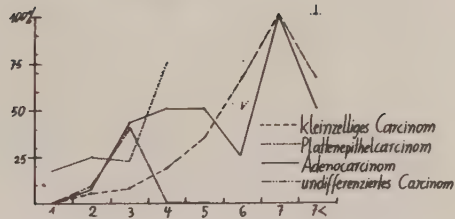
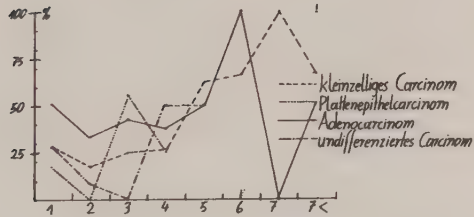


Abb. 60 Der Befall von Leber, Knochen und Nebenniere für die verschiedenen histologischen Typen mit zunehmender Anzahl von hämatogenen Organmetastasen

Niere



Gehirn



Schilddrüse

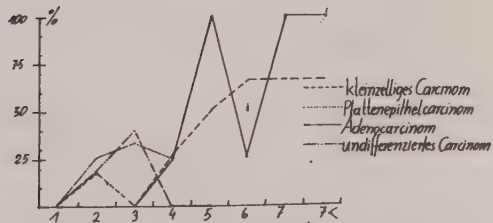


Abb. 61 Der Befall von Niere, Gehirn und Schilddrüse für die verschiedenen histologischen Typen mit zunehmender Anzahl von hämatogenen Organmetastasen

Pankreas, Haut und Milz (Abb. 62)

Auch die nun im folgenden zu behandelnden Organe, Pankreas, Haut und Milz, werden erst bei weit fortgeschrittener Generalisation des Tumorleidens öfter in Mitleidenschaft gezogen. So entfallen von den insgesamt 16 Pankreasmetastasen in unserem Material allein zehn auf das kleinzellige Carcinom, das Adenocarcinom verursacht vier und das Plattenepithelcarcinom bzw. das undifferenzierte Carcinom je eine Absiedlung. Das kleinzellige Carcinom siedelt schon relativ früh (ab drei Fernmetastasen) zunehmend in das Pankreas ab, erst sehr viel später folgt das Adenocarcinom nach. Für die verbleibenden histologischen Formen ist die Bauchspeicheldrüse als möglicher Metastasierungsort quasi zu vernachlässigen.

Ähnlich sind die Verhältnisse bei der Haut. Achtmal ist die Haut in unserem Material überhaupt vom Metastasierungsgeschehen betroffen, davon gehen fünf auf das kleinzellige, zwei auf das undifferenzierte und eine Absiedlung auf das Plattenepithelcarcinom zurück. Mit größer werdendem Metastasierungsgrad nimmt die Tendenz des kleinzelligen Carcinoms, in die Haut abzusiedeln, erkennbar zu.

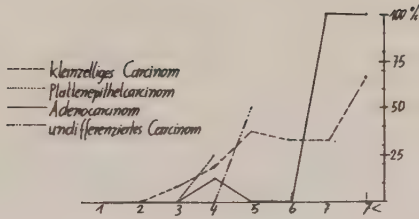
Für die Milz liegen die Gewichte etwas anders. In unserem gesamten Material finden wir acht Absiedlungen in dieses Organ. Fünf nehmen von einem Adenocarcinom und je eine von den verbleibenden drei histologischen Hauptformen ihren Ausgang. Diese Neigung des Adenocarcinoms offenbart sich jedoch erst bei einer weit fortgeschrittenen Metastasierung (nach der vierten Fernmetastase), wobei zuvor die meisten Träger dieser Carcinomform schon gestorben sind.

5.3.2. Zusammenfassung

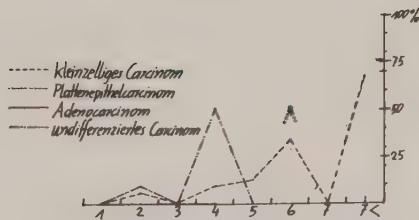
Die zuletzt beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die schon bei der Gesamtbetrachtung für die einzelnen histologischen Typen ermittelten bevorzugten Metastasierungsorgane auch zeitlich häufig die ersten Absiedlungen aufweisen.

So ist mit Abstand am häufigsten beim kleinzelligen Carcinom die Leber betroffen (unter den Fällen mit einem bzw. zwei befallenen Organen), während sich erst bei weit fortgeschrittener Generalisation des Tumorgeschehens gegenüber den übrigen histologischen Typen eine deutliche Neigung in die Haut und das Pankreas nachweisen läßt.

Pankreas



Haut



Milz

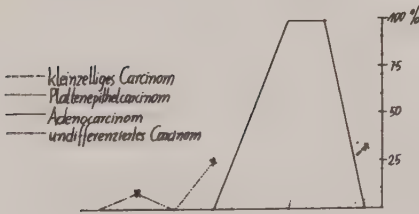


Abb. 62 Der Befall von Pankreas, Haut und Milz für die verschiedenen histologischen Typen mit zunehmender Anzahl von hämatogenen Organmetastasen

Das Plattenepithelcarcinom zeigt schon früh im metastatischen Geschehen eine außerordentlich starke Tendenz zur Absiedlung in die Niere; ähnliches ergibt sich zusammen mit dem Adenocarcinom überraschenderweise auch für die Nebennieren.

Beim Adenocarcinom sind, wie schon erwähnt, die ersten Fernmetastasen auffallend häufig in den Nebennieren lokalisiert, während das kleinzellige Carcinom und das undifferenzierte Carcinom in diesem Stadium eher stark verhalten dorthin absiedeln. Erst spät wird auch die Milz in die Metastasierung einbezogen, jedoch von keinem histologischen Typ so häufig wie vom Adenocarcinom.

Knochenmetastasen treten früh und deutlich bevorzugt beim undifferenzierten Carcinom auf. Ganz gegensätzlich verhält sich hierzu das Plattenepithelcarcinom.

Man hat jetzt unserer Meinung nach schon einige gewichtige Hinweise, daß die Metastasierung in die einzelnen Organe nicht nur von äußeren Begebenheiten wie Durchblutung und Struktur des jeweiligen Parenchyms, sondern auch von den zellulären Eigenschaften des jeweiligen histologischen Typs abhängt.

5.4.1. Metastasierungsmuster und Histologie (Abb. 63)

Nun wenden wir uns der Frage zu, ob es unter den verschiedenen histologischen Typen einen intestinalen bzw. ossären Metastasierungstyp gibt. In der folgenden Betrachtung seien nur die extrapulmonalen hämatogenen Metastasen berücksichtigt.

Kleinzelliges Carcinom

Der weit überwiegende Teil der Fälle (57,4 %) weist Metastasen im Knochen und in den verschiedenen Organen auf. Allein Knochenmetastasen sind nur in 4,4 % (3/68) der Fälle vorhanden, während Organmetastasen ohne Knochenbeteiligung in 23,5 % (16/68) der Fälle vorliegen. Hieraus kann der Schluß, daß verschiedene Metastasierungstypen unter den kleinzelligen Carcinomen bestehen, nicht abgeleitet werden.

Plattenepithelcarcinom

Nahezu die Hälfte aller Plattenepithelcarcinome hat keine extrapulmonalen hämatogenen Metastasen. 33,9 % (21/62) weisen Organmetastasen ohne Knochenbeteiligung auf, 3,2 % (2/62) allein Knochenmetastasen. Bei 16,1 %

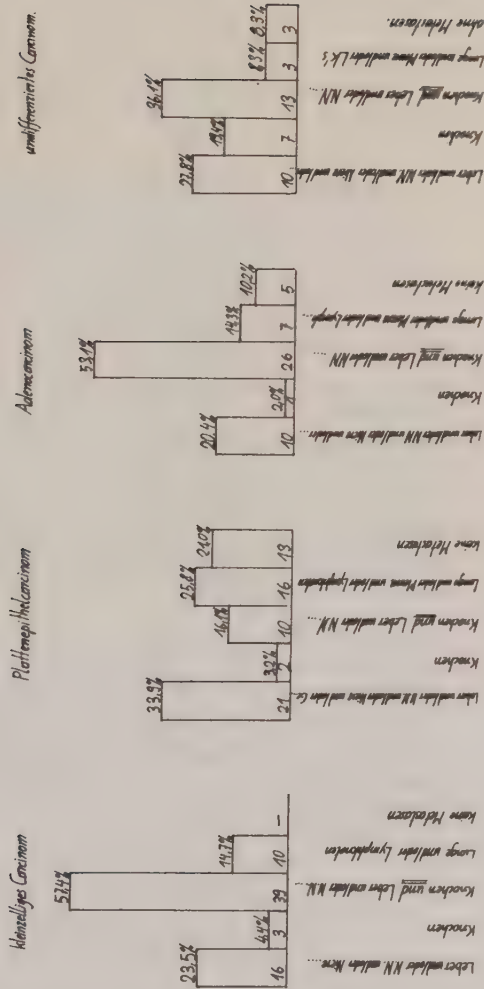


Abb. 63 Das Auftreten von Kombinationen der Metastasierungsorgane bei den einzelnen histologischen Typen

(10/62) konnten sowohl Organ- als auch Knochenmetastasen festgestellt werden. Damit weist das Plattenepithelcarcinom die geringste Neigung zur Beteiligung des Knochens im Metastasierungsprozeß auf. Auch hier kann man keine unterschiedlichen Metastasierungstypen herausarbeiten. Die Beteiligung des Knochens erfolgt lediglich im Verlauf eines höheren Grades der Generalisation des tumorösen Prozesses.

Das Adenocarcinom verhält sich im wesentlichen so wie das kleinzellige Carcinom. Mehr als die Hälfte weist Organmetastasen mit Knochenbeteiligung auf, etwa 20 % nur Organmetastasen, während bei 2,0 % nur Knochenmetastasen nachweisbar waren. Auch hier erscheint die Knochenbeteiligung nur im fortgeschrittenen Verlauf des Leidens als ein Stadium der zunehmenden Generalisation.

Beim undifferenzierten Carcinom fällt vor allem der hohe Anteil von Fällen mit alleinigen Knochenmetastasen auf, der nicht allzu stark unter dem Anteil mit alleinigen Organmetastasen liegt. Hier wären durchaus zwei Typen denkbar, die, jeder für sich, in der ersten Stufe einmal in den Knochen, das andere Mal in die verschiedenen Organe metastasieren und die im fortgeschrittenen Stadium mit Knochen- und gleichzeitigem Organbefall nicht mehr zu unterscheiden sind.

5.4.2. Zusammenfassung

Grundsätzlich kann man bei den verschiedenen histologischen Formen des Bronchialcarcinoms keinen intestinalen bzw. ossären Metastasierungstyp unterscheiden. Lediglich beim undifferenzierten Carcinom wäre so etwas denkbar. Vielmehr muß man davon ausgehen, daß der Knochen im Rahmen des fortschreitenden Metastasierungsprozesses einfach ebenfalls zunehmend befallen wird.

5.5. Histologie, Geschlecht und Organmetastasierung (Abb. 6)

Gibt es Unterschiede in der Metastasierung bei den jeweiligen histologischen Typen in Abhängigkeit vom Geschlecht?

Bei dem Versuch, diese Frage zu behandeln, stoßen wir auf ein unüberwindliches Hindernis: Während eine ausreichend große Zahl von Männern Träger der verschiedenen

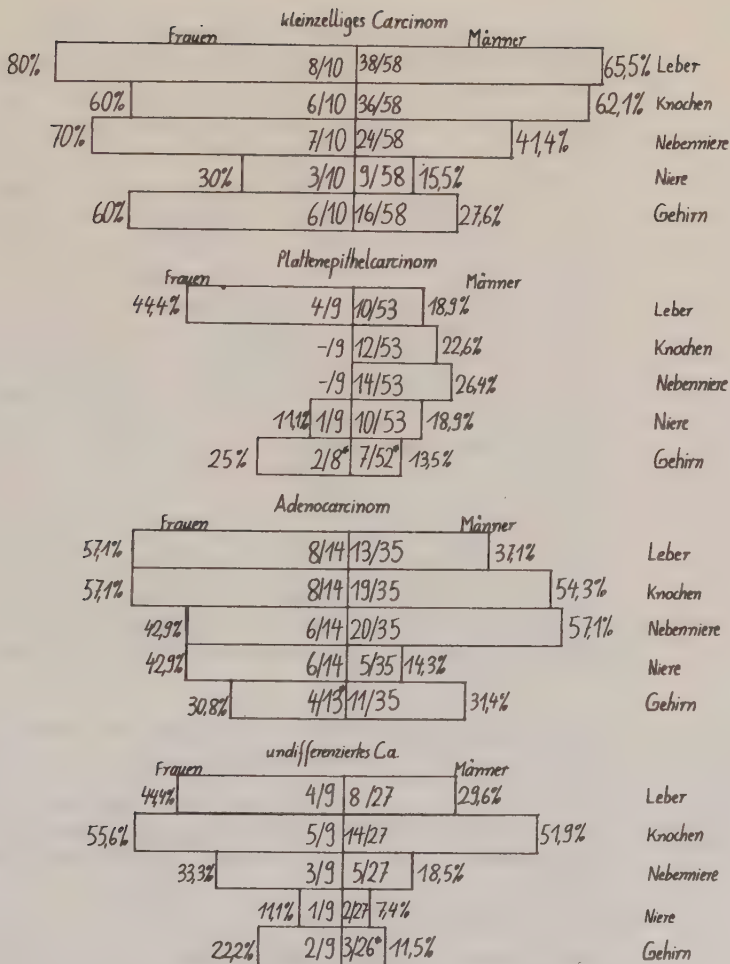


Abb. 64 Die Metastasierung der verschiedenen histologischen Typen in die genannten Organe bei Männern bzw. Frauen

Formen von Bronchialcarcinomen ist, um zumindest einige gesicherte tendenzielle Aussagen machen zu können, ist bei den einzelnen histologischen Typen die vergleichsweise kleine Zahl von neun bis vierzehn Frauen betroffen. Dadurch wird der Einfluß des Zufalls der kleinen Zahlen und die Bedeutung der jeweiligen Auswahl an Fällen mit unterschiedlichem Metastasierungsgrad und anderer Alterszusammensetzung so groß, daß bei einer zugrunde gelegten Schwankungsbreite von ein oder zwei Metastasen mehr oder weniger nahezu alle wesentlichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern zahlenmäßig völlig zum Verschwinden gebracht werden können. Warum sollen andererseits denn überhaupt Unterschiede zwischen Mann und Frau gleichzeitig bei einigen Organen nicht und bei anderen wiederum doch bestehen? Fest steht auf jeden Fall, daß unter diesen Voraussetzungen schon aus methodischen Gründen keine Unterschiede nachgewiesen werden können. Man kann allenfalls über einzelne Punkte, die sich in unserem Material möglicherweise andeuten, Spekulationen anstellen. So zum Beispiel, ob bei den Frauen nicht für alle histologischen Typen eine bevorzugte Neigung zur Metastasierung in die Leber besteht oder ob beim Plattenepithel- und Adenocarcinom nicht die Männer und beim kleinzelligen Carcinom nicht die Frauen einen stärkeren Befall der Nebennieren aufweisen. Ähnliche Überlegungen könnte man auch für das Gehirn anstellen.

5.6. Histologie, Lokalisation und Organmetastasierung

5.6.1.1. Rechter und linker Lungenflügel (Abb. 65)

Nun wollen wir den möglichen Einfluß der Seitenlokalisation bei den jeweiligen histologischen Typen des Bronchialcarcinoms auf die Metastasierung untersuchen.

Kleinzelliges Carcinom

Keine wesentlichen Unterschiede ergeben sich für die Absiedlung in Leber, Knochen und Niere. Lediglich der Befall der Nebenniere und des Gehirns könnte darauf hinweisen, daß evtl. bei ersterer der rechte und beim letzteren der linke Lungenflügel häufiger der Ausgangspunkt ist.

<u>kleinzelliges Carcinom</u>			
Links		Rechts	
71,9%	23/32	Leber	22/34 64,7%
56,3%	18/32	Knochen	22/34 64,7%
37,5%	12/32	Nebenniere	17/34 50%
15,6%	5/32	Niere	7/34 20,6%
46,9%	15/32	Gehirn	6/34 17,6%

<u>Plattenepithelcarcinom</u>			
Links		Rechts	
23,8%	5/21	Leber	9/39 23,1%
14,3%	3/21	Knochen	8/39 20,5%
28,6%	6/21	Nebenniere	7/39 17,9%
9,5%	2/21	Niere	9/39 23,1%
9,5%	2/21	Gehirn	7/39 17,9%

<u>Adenocarcinom</u>			
Links		Rechts	
51,9%	14/27	Leber	6/19 31,6%
51,9%	14/27	Knochen	11/19 57,9%
59,3%	16/27	Nebenniere	8/19 42,1%
25,9%	7/27	Niere	3/19 15,8%
37,0%	10/27	Gehirn	5/19 26,3%

<u>undifferenziertes Carcinom</u>			
Links		Rechts	
38,5%	5/13	Leber	7/22 31,8%
53,8%	7/13	Knochen	12/22 54,5%
30,8%	4/13	Nebenniere	4/22 18,2%
7,7%	1/13	Niere	2/22 9,1%
23,1%	3/13	Gehirn	1/22 4,5%

Abb. 65 Die Metastasierung der verschiedenen histologischen Typen in die genannten Organe in Abhängigkeit von der Lokalisation im rechten bzw. linken Lungenflügel

Plattenepithelcarcinom

Auch hier ist bei den Leber-, Knochen- und Gehirnmastasen keine mögliche Abhängigkeit von der Seitenlokalisation des Primärtumors zu erkennen. Nur für Nebenniere und Niere steht ein leichtes Überwiegen der linken bzw. rechten Lungenhälfte zur Diskussion. Aber tatsächlich ist hier die Seitendifferenz für alle Organe so klein, daß man durch zwei Mastasen mehr oder weniger in die Größenordnung des jeweiligen anderen Wertes kommt.

Adenocarcinom

Beim Adenocarcinom finden sich beim Knochen, der Niere und dem Gehirn keine Differenzen, die es wert wären, eigens betont zu werden. Dagegen zeigen sich in unserem Material vermehrt Leber- und Nebennierenmastasen, wenn der Tumor seinen Ausgang von der linken Lungenhälfte nimmt.

Undifferenziertes Carcinom

Unabhängig von der jeweiligen Lokalisation erweist sich in unserem Material die Mastasierung in Leber, Knochen, Niere und Nebenniere. Das Gehirn allerdings nur nach unseren Ergebnissen etwas stärker von den auf der linken Seite gelegenen Carcinomen in Mitleidenschaft gezogen.

5.6.1.2. Diskussion

Es sei noch einmal eigens hervorgehoben, daß die oben beschriebenen Unterschiede zwischen rechter und linker Lungenhälfte nicht so signifikant sind, wie man nach den Prozentzahlen erwarten würde. Vielmehr ist es so, daß durch bis zu drei Mastasen mehr oder weniger die Seitenunterschiede für alle histologischen Formen und Organe eliminiert werden können. Diese Schwankung ist bei insgesamt 13 bis 34 Patienten durchaus nicht im Bereich des Ungewöhnlichen. Auch deckt sich diese Schlußfolgerung mit unserer Erwartung, daß keine Seitendifferenzen bestehen sollten.

5.6.2.1. Oberlappen und Unter- bzw. Mittellappen (Abb. 66)

Kleinzelliges Carcinom

Beim kleinzelligen Carcinom bestehen für alle fünf hier betrachteten Organe keine signifikanten Unterschiede, gleichgültig, ob die tumoröse Aussaat vom

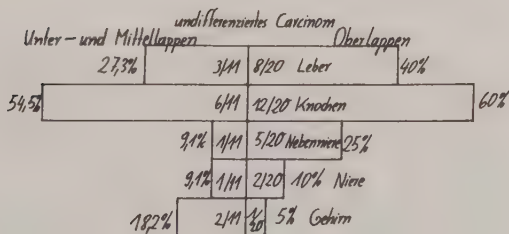
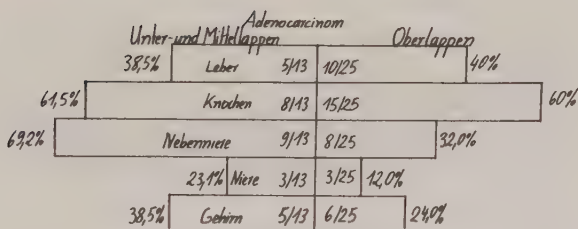
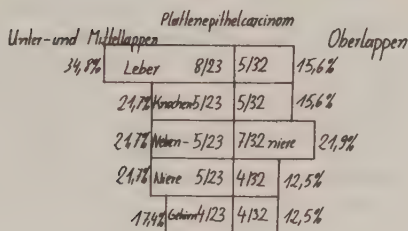
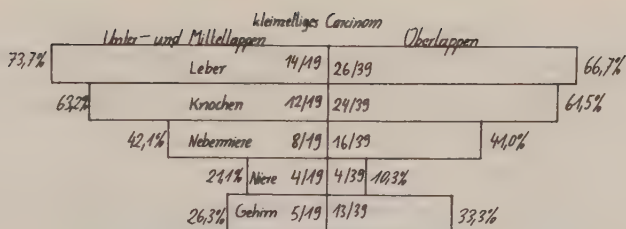


Abb. 66 Die Metastasierung der verschiedenen histologischen Typen in die genannten Organe in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Ober- bzw. Mittel- und Unterlappen

Ober- oder Unter- bzw. Mittellappen ihren Ausgang nimmt. Überraschend ist vielmehr, wie wenig hier die ermittelten Werte für die jeweiligen Organe voneinander abweichen.

Plattenepithelcarcinom

Auch hier kann man für die überwiegende Anzahl von Organen keine eindeutige Abhängigkeit ihres Befalls von der Lokalisation der Geschwulste im Ober- oder Unterlappen erkennen. Nur Lebermetastasen treten nach unseren Beobachtungen auffallend häufig bei Carcinomen auf, die im Unter- bzw. Mittellappen der Lunge liegen. Auch bei der gleichzeitigen oberflächlichen Betrachtung aller Organe kann man sich des Eindrucks einer leichten Dominanz der im Unter- bzw. im Mittellappen gelegenen Carcinome nicht völlig erwehren, obwohl für jedes einzelne Organ, mit Ausnahme der Leber, der Unterschied unwesentlich erscheint.

Adenocarcinom

Beim Adenocarcinom ist die Metastasierung in die Leber, den Knochen und, wenn es auch auf den ersten Blick nicht den Anschein hat, in die Niere und das Gehirn nicht durch den Sitz des Primärtumors beeinflusst. Auffallend ist lediglich, daß Carcinome des Unter- bzw. Mittellappens mehr als doppelt so häufig wie die des Oberlappens in die Nebenniere absiedeln.

Undifferenziertes Carcinom

Kein Unterschied zwischen Ober- und Unter-/Mittellappen ergibt sich für den Befall von Knochen und Niere. Dem prozentualen Überwiegen der im Unter- bzw. Mittellappen gelegenen Carcinome bei den Absiedlungen ins Gehirn steht die höhere Metastasierungsrate der im Oberlappen lokalisierten Tumoren bei der Leber und Nebenniere entgegen. Gegen einen Einfluß der Lokalisation spricht einmal der Wechsel des jeweils dominierenden Tumorsitzes von Organ zu Organ und zum anderen, daß mit nur einer Metastase mehr oder weniger aufgrund der relativ kleinen Fallzahl die zahlenmäßigen Unterschiede zum Verschwinden gebracht werden können.

5.6.2.2. Diskussion

Wenn man bedenkt, daß die basalen Lungenabschnitte nahezu doppelt so stark durchblutet werden wie die Lungenspitzen (J. Lissner und andere 1979), daß die

Unterlappen eine Sonderstellung einnehmen, da ihre abführenden Lymphgefäße über das Lig. pulmonale mit Lymphknoten der Bauchhöhle und des hinteren Mediastinum in Verbindung stehen (St. Kubik), und daß autoptisch nicht immer entschieden werden kann, ob es sich um lymphogene oder hämatogene Metastasen handelt (R. A. Willis 1967), so wären Unterschiede in der Metastasierung aufgrund unterschiedlicher Lokalisation des Primärtumors durchaus vorstellbar.

Auch W. I. B. Onuigbo (1957) zeigt in seiner Arbeit Ergebnisse auf, die nahelegen, daß die Nebennierenmetastasen, von denen man allgemein annimmt, daß sie auf hämatogenem Wege entstehen, besser mit der Hypothese der Metastasierung auf dem Lymphwege erklärbar sind. Er stellt selbst die Frage, ob nicht noch weitere viscerale Organe auf ähnliche Art und Weise befallen sein könnten.

Doch wir müssen gerade wegen den fehlenden stichhaltigen Unterschieden in unseren Ergebnissen zusammen mit A. Ochsner und De Bakey (1942), R. A. Willis (1967) und vielen anderen annehmen, daß der Blutweg gerade im Hinblick auf die weit verbreiteten Fernmetastasen als der bedeutendere Ausbreitungsweg anzusehen ist und wegen der Einformigkeit des Gefäßnetzes in den verschiedenen Lungenlappen mit dem letztendlich gemeinsamen Abfluß keine Unterschiede zu erwarten sind. So ist die jeweilige "Ausnahme" beim Plattenepithelcarcinom (Leber) und beim Adenocarcinom (Nebenniere) doch eher als Zufall zu werten.

5.6.3.1.1. Zentral, segmental und peripher

Kleinzelliges Carcinom (Abb. 67)

Für die Leber, die Niere und den Knochen unterscheidet sich die Metastasierung aus dem Stamm- bzw. Lappenbronchus und Segmentbronchus nicht wesentlich voneinander, wenn man sich vor Augen hält, daß schon eine Metastase mehr oder weniger prozentzahlmäßig den Ausgleich bringt. Nur für die Nebenniere und das Gehirn gilt, daß, je weiter das kleinzellige Carcinom in der Lungenperipherie liegt, der metastatische Befall desto geringer ist, wobei aus unserem Material nicht zu ersehen ist, wie sich die peripher gelegenen Geschwülste verhalten.

kleinzelliges Carcinom

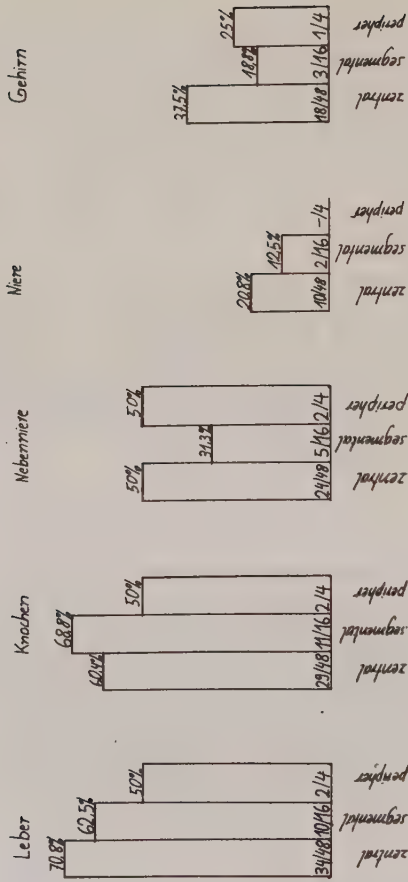


Abb. 67 Die Metastasierung des kleinzelligen Carcinoms in die genannten Organe aus dem zentralen, segmentalen und peripheren Abschnitt des Bronchialsystems

Plattenepithelcarcinom (Abb. 68)

Beim Plattenepithelcarcinom ist durchweg feststellbar, daß Carcinome, die ihren Ausgang von den Segmentbronchien nehmen, für alle fünf hier betrachteten Metastasierungsorgane die höchsten Metastasierungsraten aufweisen. Die Gegenüberstellung von zentralem und peripherem Sitz zeigt dagegen wechselnde Verhältnisse; zum einen werden Leber und Niere etwas häufiger von zentral gelegenen, zum anderen Knochen, Nebenniere und Gehirn etwas stärker von peripher gelegenen Carcinomen in Mitleidenschaft gezogen. Alles in allem kann man für die zentrale und periphere Lokalisation der Plattenepithelcarcinome ausgeglichene Verhältnisse annehmen.

Adenocarcinom (Abb. 69)

Für Leber, Knochen, Niere, Gehirn und auch Nebenniere kann eine in etwa ebenso starke Metastasierung aus der zentralen wie der segmentalen Lokalisation angenommen werden, denn ein metastasierter Fall mehr oder weniger für die im Segmentbronchus lokalisierten Adenocarcinome bedeutet eine Verschiebung um nicht weniger als 16,7 %. Die Absiedlungsraten für die peripher gelegenen Carcinome liegen in ihrer Tendenz doch deutlich unter den oben angesprochenen Werten; eine Ausnahme macht hierbei nur das Gehirn.

Undifferenziertes Carcinom (Abb. 70)

Das undifferenzierte Carcinom weist für die Leber und den Knochen keine wesentlichen Unterschiede für die Metastasierung aus allen drei Lokalisationen auf, auch wenn es nach den Prozentzahlen zunächst den Anschein hat. Lediglich für die Nebenniere, die Niere und das Gehirn zeigt sich eine mehr oder weniger höher gelegene Metastasierungsrate der zentral lokalisierten Tumoren, da für die jenseits des Lappenbronchus entstandenen Carcinome für diese Organe insgesamt nur zwei Metastasen beobachtet worden, eine in der Niere und die andere im Gehirn.

5.6.3.1.2.

In unserem Material kann die allgemeine Feststellung von H. und D. Barz (1982), daß die in den Segmentbronchien lokalisierten Geschwülste im Metastasierungsgrad die zentralen Bronchialcarcinome übertreffen, nur für das Plattenepithelcarcinom bestätigt werden. Für alle anderen hier behandelten histologischen Formen spielt diese Unterscheidung in zentral,

Plattenepithelcarcinom

Gehirn

Niere

Nebenniere

Knochen

Leber

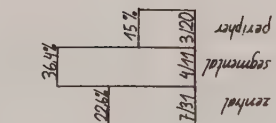
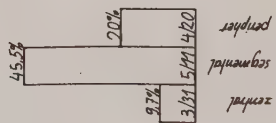
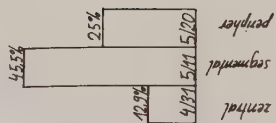
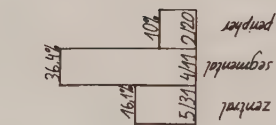


Abb. 68 Die Metastasierung des Plattenepithelcarcinoms in die genannten Organe aus dem zentralen, segmentalen und peripheren Abschnitt des Bronchialsystems (* bei zwei Tumorkranken keine Kopfsektion)

Adenocarcinom

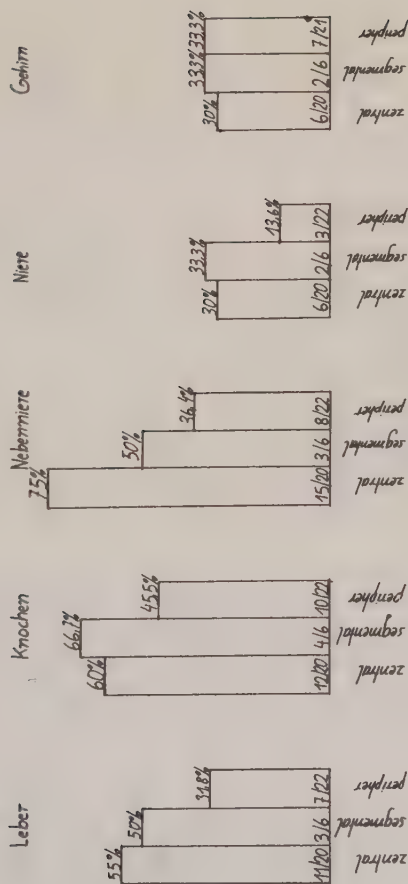


Abb. 69 Die Metastasierung des Adenocarcinoms in die genannten Organe aus dem zentralen, segmentalen und peripheren Abschnitt des Bronchialsystems (bei einem Tumorkranken keine Kopfsektion)

undifferenziertes Carcinom

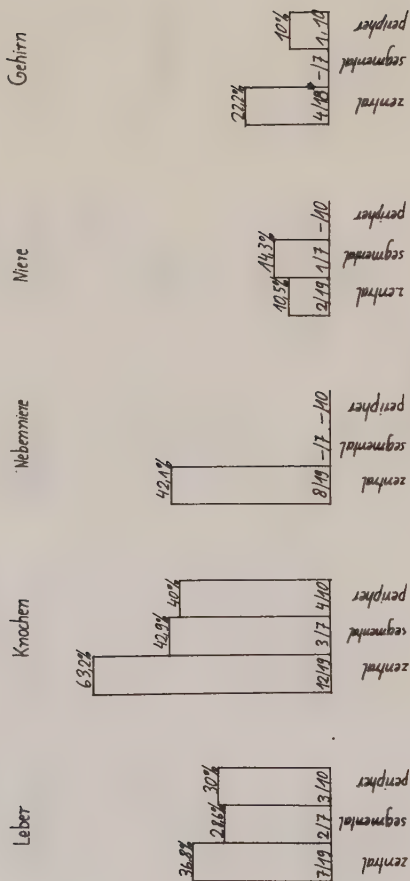


Abb. 70 Die Metastasierung des undifferenzierten Carcinoms in die genannten Organe aus dem zentralen, segmentalen und peripheren Abschnitt des Bronchialsystems (bei einem Tumorkranken keine Kopisektion)

segmental und peripher lokalisierte Bronchialcarcinome keine so große Rolle mehr, obwohl auch hier gewisse Unterschiede festzustellen sind (z.B. eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Abnahme der Metastasierungsneigung in der Peripherie). Dies ist auch nicht überraschend, da stark infiltrierende und destruirende Carcinomtypen viel eher unabhängig von den örtlichen Begebenheiten lymphogen und hämatogen metastasieren. Letztendlich spielen also nur noch rein quantitative Faktoren eine Rolle, so z.B. die zum Hilus hin dichter und größer werdenden Leitstrukturen, die einem dort sich entwickelnden Tumor viel früher und häufiger die Möglichkeit des Zugangs zu den Metastasierungswegen eröffnen.

3.6.3.2.1. Vergleich der Metastasierung nach Histologie (Abb. 71 - 73)

Durch die Unterscheidung zentral, segmental und peripher gelegener Carcinome gewinnt man besser vergleichbare Gruppen im Hinblick auf die durch ihre Histologie bedingten Eigenheiten in der Metastasierung.

Mit ganzen vier peripher gelegenen kleinzelligen Carcinomen lassen sich zumindest für diese Lokalisation keine weitreichenden Schlüsse ziehen. Ebenfalls mit Zurückhaltung sind die Ergebnisse von sechs bzw. sieben segmental lokalisierten Adeno- und undifferenzierten Carcinomen zu interpretieren.

Leber

Wie schon oben erwähnt, besitzt das kleinzellige Carcinom, gefolgt vom Adenocarcinom und undifferenzierten Carcinom unabhängig vom Sitz die größte Neigung zur Metastasierung in die Leber. Die in den Segmentbronchien sich entwickelnden Plattenepithelcarcinome haben zwar einen bemerkenswert hohen Absiedlungsrate in die Leber, doch liegt sie für die verbleibenden Lokalisationen in etwa um die Hälfte niedriger.

Knochen

Für den Knochen lassen sich zwischen den zentral und peripher gelegenen kleinzelligen Carcinomen, Adeno- und undifferenzierten Carcinomen keine Unterschiede in dem jeweils hohen Befall nachweisen; nur das Plattenepithelcarcinom fällt hier mit seiner geringen Absiedlungsrate auf. Desto

zentral

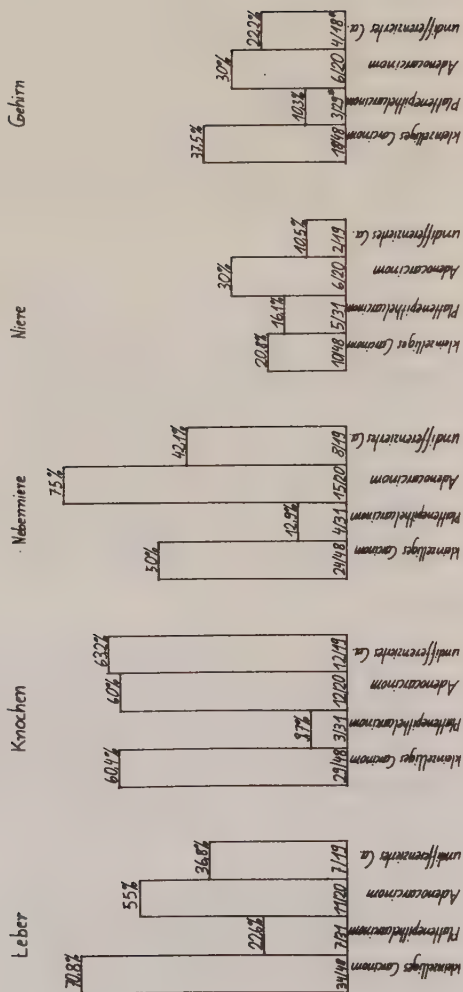


Abb. 71 Die Metastasierung der verschiedenen histologischen Typen in die genannten Organe aus dem zentralen Abschnitt des Bronchialsystems

segmental

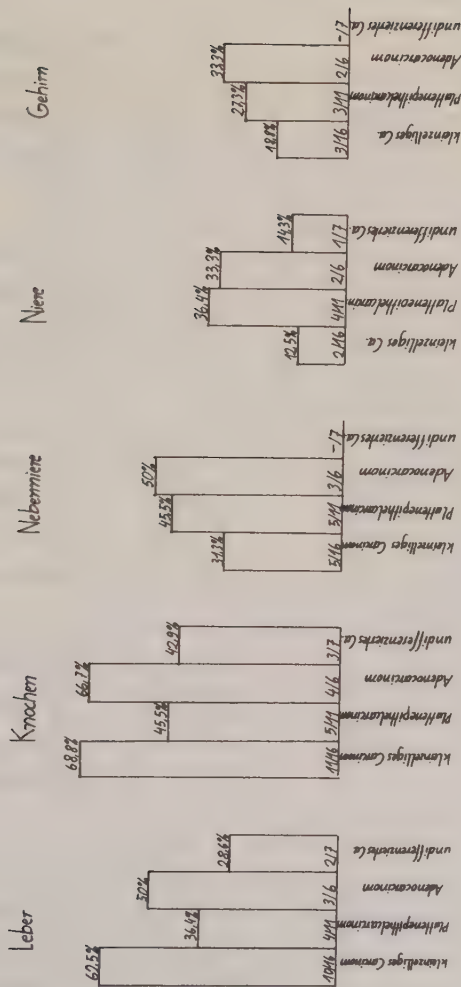


Abb. 72 Die Metastasierung der verschiedenen histologischen Typen in die genannten Organe aus dem segmentalen Abschnitt des Bronchialsystems

peripher

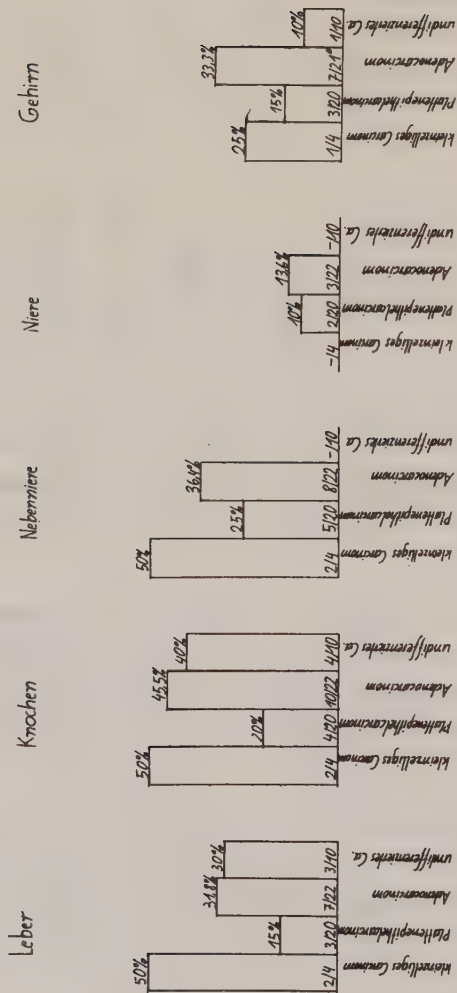


Abb. 73 Die Metastasierung der verschiedenen histologischen Typen in die genannten Organe aus dem peripheren Abschnitt des Bronchialsystems

bemerkenswerter ist für die zuletzt genannte histologische Form der Wert von 45,5 % (5/11) für den segmentalen Sitz, der somit in der Größenordnung für das undifferenzierte Carcinom liegt.

Nebenniere

Hier hat vor allem das Adenocarcinom eine ausgeprägte Tendenz, in die Nebennieren zu metastasieren; während es in zentraler und peripherer Lage (abgesehen von dem fraglichen Wert für das kleinzellige Carcinom mit peripherem Sitz) deutlich dominiert, weist diese histologische Form bei Ursprung in einem Segmentbronchus gemeinsam mit dem Plattenepithelcarcinom die stärkste Absiedlungsrate auf. Immer hat bei den bisher betrachteten Organen das zentral gelegene Plattenepithelcarcinom mit Abstand am schwächsten metastasiert, um aber dann in segmentaler Lokalisation ganz respektable Werte zu erreichen, die aber nach der Peripherie hin wieder abfallen. Auffällig beim undifferenzierten Carcinom ist nun, daß in segmentaler und peripherer Lokalisation keinerlei Nebennierenmetastasen mehr gefunden werden, nachdem die zentral gelegenen Tumoren dies immerhin noch in 42,1 % (8/19) der Fälle tun. Auch das kleinzellige Carcinom läßt peripherewärts deutlich nach.

Niere

Bei der Metastasierung in die Niere liegt zentral das Adenocarcinom vor den etwa gleich starken kleinzelligen Carcinomen, Plattenepithelcarcinomen und undifferenzierten Carcinomen, während sich segmental und peripher vor allem das Plattenepithel- und das Adenocarcinom hervortun. Die peripher gelegenen kleinzelligen und undifferenzierten Carcinome weisen keine Metastasen in die Nieren auf.

Gehirn

Wenn man alle drei Lokalisationen betrachtet, so weist vor allem das Adenocarcinom eine durchweg beachtenswerte Absiedlung ins Gehirn auf; während es zentral noch knapp hinter dem kleinzelligen Carcinom liegt, dominiert es segmental und peripher. Im Gegensatz zum kleinzelligen und undifferenzierten Carcinom, wo die Häufigkeit der Gehirnmetastasen von zentral nach segmental bzw. peripher abnimmt, ist sie beim Plattenepithelcarcinom segmental deutlich größer.

5.6.3.2.2. Diskussion

Es ist durchaus nicht so, daß in allen drei Lokalisationen die Reihenfolge der histologischen Typen für die Häufigkeit des Organbefalls gleich bleibt, wie man es vielleicht erwarten könnte. So läßt die Neigung, in die Nebenniere und Niere zu metastasieren, bei peripher des Lappenbronchus gelegenen undifferenzierten und kleinzelligen Carcinomen mehr oder weniger nach. Ganz gegensätzlich verhält sich das Plattenepithelcarcinom, das aus den Segmentbronchien bedeutend stärker metastasiert als aus zentraler oder peripherer Lokalisation heraus. Diese Unterschiede lassen sich unserer Meinung nach nur dann auflösen, wenn man berücksichtigt, daß für ein Carcinom mit einer geringen Infiltrationstendenz die morphologisch begünstigenden Bedingungen für einen ausreichenden Zugang zu den jeweiligen Metastasierungswegen eine viel größere Rolle spielen. Gerade im Hinblick auf das Plattenepithelcarcinom sei hier zum einen die enge Beziehung des Segmentbronchus zu den verschiedenen Leitstrukturen und zum anderen die noch nicht so stark wie zentral oder extrapulmonal ausgeformten Wandstrukturen zu erwähnen. Somit beruhen diese Ergebnisse auf zwei wesentliche Eigenschaften der einzelnen histologischen Typen, nämlich einmal das Erreichen und Benutzen des Lymph- bzw. Blutweges durch Infiltration und Destruktion und zum anderen die Absiedlung gemäß der seed and soil Theorie in die einzelnen Organe.

Metastasierung in die Nebennieren

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Untersuchungen möglicher Einflüsse des Alters, des Geschlechts und der Histologie auf die Häufigkeit von Nebennierenmetastasen in den entsprechenden Abschnitten der vorliegenden Arbeit verwiesen.

6.1.

Gesamtbetrachtung aller Nebennierenmetastasen und Lokalisation (Abb. 74)

In unserem gesamten Material finden sich 85 Nebennierenmetastasen. Zur Erinnerung sei hier nochmals die Verteilung auf die verschiedenen histologischen Formen aufgeführt:

kleinzelliges Carcinom	n = 68	31	45,6 %
Plattenepithelcarcinom	n = 62	14	22,6 %
Adenocarcinom	n = 49	26	53,1 %
undifferenziertes Carcinom	n = 36	8	22,2 %
Sonstige	(n = 19)	6	31,6 %
		85	
		==	

Untersucht man die 85 Patienten mit Nebennierenmetastasen einmal auf die Seitenlokalisation der jeweiligen Absiedlung, so fallen zwei Dinge auf:

- Mehr als die Hälfte (55,3 %, 47) weisen Metastasen in beiden Nebennieren auf.
- Weder die rechte (21,2 %, 18) noch die linke Seite (23,5 %, 20) ist bevorzugt betroffen.

Auch wenn man die einzelnen histologischen Typen für sich untersucht, gilt im wesentlichen das oben Gesagte (Abb. 75).

Als nächstes gilt unsere Aufmerksamkeit der Frage, ob die Nebenniere auf der Seite, von der das metastasierende Lungencarcinom seinen Ausgang nimmt, häufiger betroffen ist als die kontralaterale Seite. Abb. 76

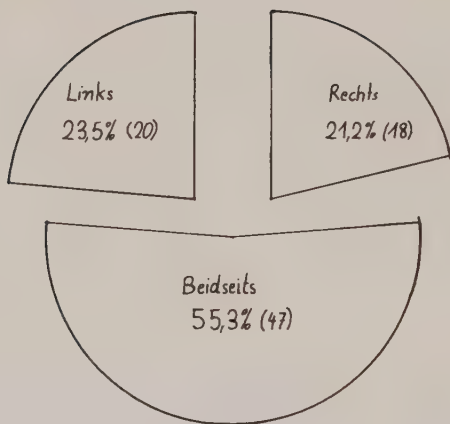


Abb. 74 Die Seitenlokalisation für den metastatischen Befall der Nebennieren in unserem Untersuchungsgut

	Links	Rechts	
25,8%	8/31	5/31	16,1% kleinzelliges Carcinom
24,4%	3/14	2/14	14,3% Plattenepithelcarcinom
19,2%	5/26	6/26	23,1% Adenocarcinom
37,5%	3/8	1/8	12,5% undifferenziertes Ca.

Abb. 75 a Die Seitenlokalisation des einseitigen metastatischen Befalls der Nebennieren für die verschiedenen histologischen Typen

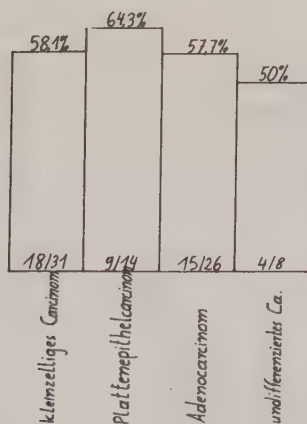


Abb. 75 b Die Häufigkeit des Befalls beider Nebennieren für die verschiedenen histologischen Typen (bezogen auf die Tumorkranken der verschiedenen histologischen Typen mit Nebennierenmetastasen)

	Befall nur einer Nebenniere		Befall beider Nebennieren				ohne ausreichende Angaben
	ipsi-lateral	kontra-lateral	stärker		kein Unterschied		
			ipsi-lateral	kontra-lateral			
Kleinzelliges Carcinom	8	2	2	3	12	4	
Plattenepithelcarcinom	1	3	-	1	7	2	
Adenocarcinom	3	5	1	2	10	5	
undifferenziertes Carcinom	2	2	-	-	4	-	
	<u>14</u>	<u>12</u>	<u>3</u>	<u>6</u>	<u>33</u>	<u>11</u>	

Abb. 76 Der metastatische Befall der Nebennieren ipsi- bzw. kontralateral zur Lokalisation der verschiedenen histologischen Primärtumoren in der Lunge

Spencer (1977) schreibt dazu, daß, obwohl die Nebennierenmetastasen allgemein als auf dem hämatogenen Wege entstanden gelten, W. I. B. Onuigbo erst kürzlich die Möglichkeit eines lymphogenen Befalls dieser Organe betonte. Was waren die Ergebnisse von Onuigbo (1957)? Er fand unter 1000 Bronchialcarcinomen 163 einseitige Nebennierenmetastasen, davon waren 100 ipsilateral und 63 kontralateral zum metastasierenden Carcinom gelegen; unter den Fällen mit beidseitigem Befall waren die Absiedlungen 39 x ipsilateral und 24 x kontralateral stärker ausgebildet. Zudem brachte ihn die Beobachtung, daß die ersten Anzeichen einer Nebennierenmetastase zuerst in den Venen der Medulla und nicht wie erwartet in den kortikalen Kapillaren gefunden wurden, zu der Erkenntnis, daß Nebennierenmetastasen auf dem lymphogenen Wege entstehen. In unserem Material findet sich für diese Version kein Anhalt; sowohl der starke beiderseitige Befall der Nebennieren ohne deutlich erkennbare Seitendifferenz wie auch die wechselnden Verhältnisse für den ipsi- bzw. kontralateralen Befall sprechen dagegen. Zudem sind durchweg die Metastasen selbst als auf dem Blutweg entstanden identifiziert worden.

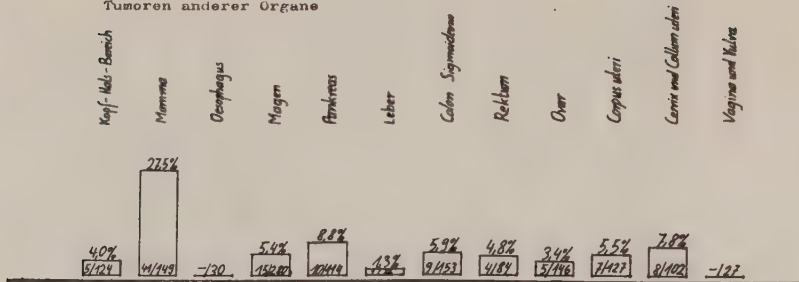
Nur in zwei Fällen wird eine Infiltration der Nebennieren von außen in Erwägung gezogen und beide sind in der Spalte "ohne ausreichende Angaben; mit aufgeführt. Somit besteht für uns kein Zweifel an der überwiegend hämatogenen Entstehung der Nebennierenmetastasen. Auch R. A. Willis (1967) zählt die Nebennieren zu den am häufigsten durch hämatogene Metastasen betroffenen Organen.

6.2.

Die Metastasierung in die Nebenniere im Vergleich mit anderen Primärtumoren (Abb. 77)

Die Abbildungen in der obersten Reihe zeigen die Häufigkeit von Nebennierenmetastasen bei unterschiedlich lokalisierten Primärtumoren. Hierbei wird die allgemeine Metastasierungstendenz in die Nebennieren beim Bronchialcarcinom (kleinzelliges Carcinom, Plattenepithel- und Adenocarcinom, undifferenziertes Carcinom zusammengekommen) von keinem anderen Primärtumor erreicht. Am nächsten kommt den 36,7 % (79/215) beim Bronchialcarcinom noch das Melanom mit 34,9 % (15/43) und das Mammacarcinom mit 27,5 % (41/149). Mit deutlich geringerer Neigung zur Streuung in die Nebennieren folgen dann die Primärtumoren von Harnblase (16,7 %, 6/36), Schilddrüse (16,3 %, 8/49) und Nieren (10,5 %, 8/76). Alle anderen Werte liegen mehr oder weniger deutlich unter 10 %.

Die Häufigkeit von Nebennierenmetastasen für Tumoren anderer Organe



Die Häufigkeit von Nebennierenmetastasen für Tumoren anderer Organe, die Absiedlungen in die Lunge aufweisen

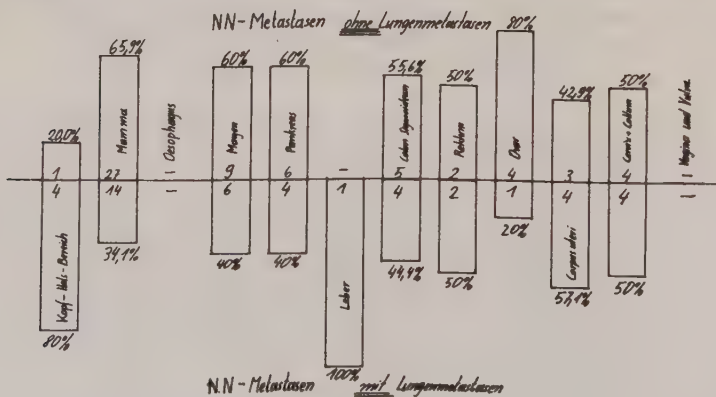
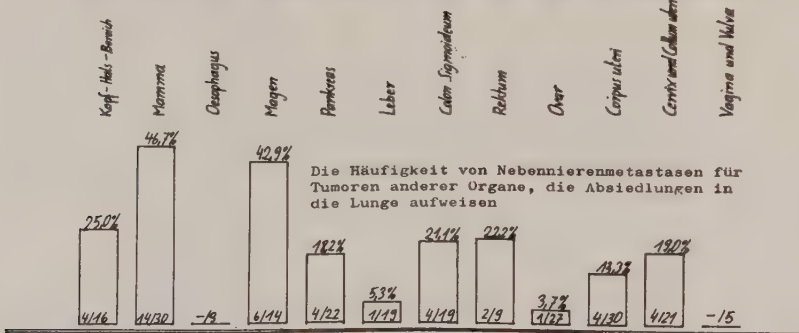
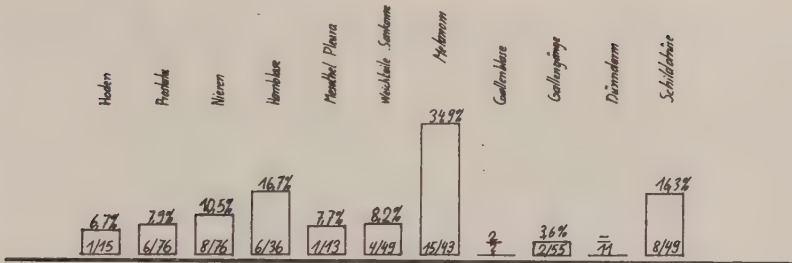
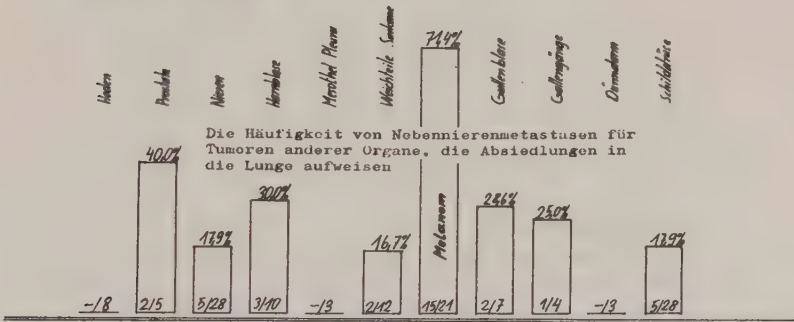


Abb. 77 Der Anteil der Nebennierenmetastasen mit gleichzeitigem Befall der Lunge an der Gesamtheit der Nebennierenmetastasen des jeweiligen Primärtumors

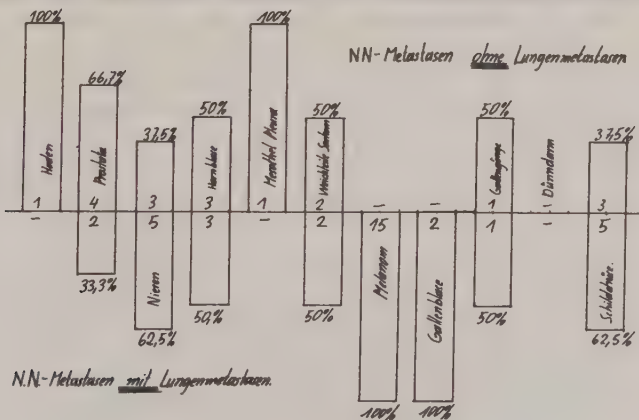
Die Häufigkeit von Nebennierenmetastasen für Tumoren anderer Organe



Die Häufigkeit von Nebennierenmetastasen für Tumoren anderer Organe, die Absiedlungen in die Lunge aufweisen



NN-Metastasen ohne Lungenmetastasen



NN-Metastasen mit Lungenmetastasen

Abb. 77 Der Anteil der Nebennierenmetastasen mit gleichzeitigem Befall der Lunge an der Gesamtheit der Nebennierenmetastasen des jeweiligen Primärtumors

Um einen mehr standardisierten Vergleich zwischen den einzelnen Primärtumoren zu erreichen, betrachten wir nun jeweils nur die Fälle mit nachgewiesenen Lungenmetastasen und bestimmen hiervon den Anteil mit Nebennierenbefall. Die Ergebnisse unter diesen Voraussetzungen stellt nun die zweite mittlere Reihe der Abbildung dar. Nicht weiter verwunderlich ist die Tatsache, daß unter den eben skizzierten Voraussetzungen der Befall der Nebennieren nahezu bei allen betrachteten Primärtumoren höher liegt, als wenn man wie oben alle Primärtumoren in Rechnung setzt. Über der ermittelten Zahl für Bronchialcarcinome mit nachweisbaren hämatogenen Metastasen 47,0 % (79/168), liegt nur das Melanom mit 71,4 % (15/21); nahezu gleich häufig metastasiert das Mammacarcinom in die Nebennieren mit 46,7 % (14/30) und nur wenig geringer das Magencarcinom mit 42,9 % (6/14). Unberücksichtigt seien hier die 40 % bei den Prostatacarcinomen, da hier nur fünf Fälle als Grundlage dienten. Die Mehrzahl der übrigen Primärtumoren liegt um die 20 %, von einigen Ausnahmen abgesehen. Auch folgendes doch einigermaßen überraschende Ergebnis unserer Untersuchung sei nicht verschwiegen: legt man alle extrapulmonalen Primärtumoren mit Nebennierenmetastasen (158) zusammen, so kann nur in etwa der Hälfte der Fälle (79) auch eine gleichzeitige Beteiligung der Lunge nachgewiesen werden. Würden nicht alle Fälle mit Nebennierenmetastasen beim Melanom gleichzeitig auch Lungenmetastasen aufweisen, so würde sogar in der Mehrzahl der Fälle keine Beteiligung der Lunge vorliegen. Auch für die einzelnen Primärtumoren sieht das Bild, abgesehen von gelegentlichen Schwankungen, die durch die kleinen Zahlen hervorgerufen werden, nicht wesentlich anders aus. Dies kann jedoch nur bedeuten, daß ein Großteil der streuenden extrapulmonalen Tumoren die Lunge passieren kann ohne in ihr abzusiedeln.

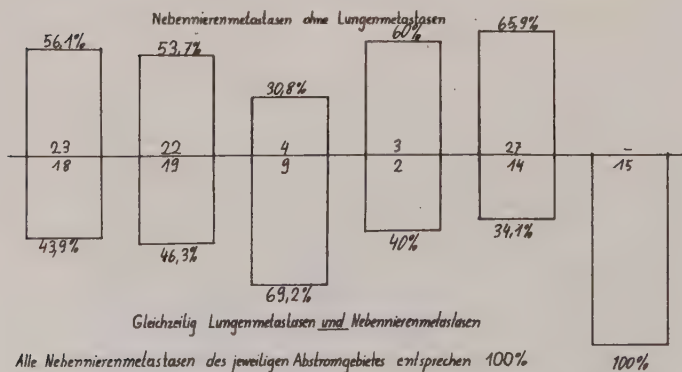
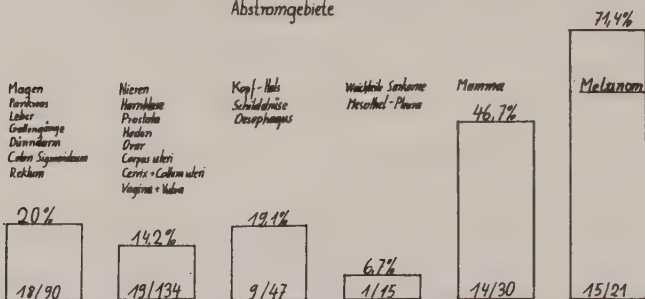
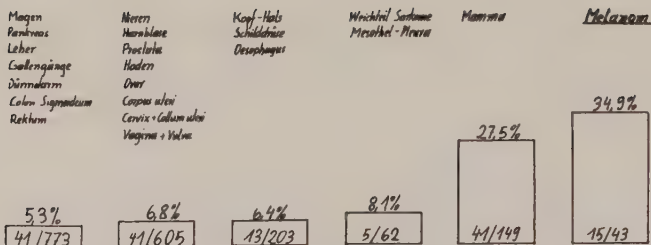
Auf der Suche nach einem morphologischen Korrelat stießen wir auf die Ausführungen von H. v. Hayek (1970), der zwei Stellen arteriovenöser Anastomosen in der Lunge beschreibt, nämlich unter der Pleura und an der Bronchialwand, wobei unter arteriovenösen Anastomosen zunächst einmal Gefäße verstanden werden, "die eine direkte kurze Verbindung von Sperrarterien mit Venen bilden und sich durch ihre Weite wesentlich von Capillaren unterscheiden." Dazu kommen aber noch die auch bei Hayek beschriebenen Riesenkapillaren der Pleura, denn "die an die Pleura herantretenden Arterienäste verzweigen sich in ein lockeres Netz sehr weiter

Capillaren," deren Weite etwa das 10fache und mehr der Alveolarcapillaren beträgt. Versucht man sich eine Vorstellung von der durch alle oben genannten funktionellen Shunts hindurchfließenden Blutmenge zu machen, so kommt man auf etwa $1/5$ der Gesamtblutmenge des Lungenkreislaufs (frei nach Hayek). Wenn man dadurch auch eine befriedigende Erklärung für das Verhalten der überwiegenden Mehrzahl der extrapulmonalen Primärtumoren in Bezug auf die Absiedlung in die Lunge gefunden hat, so stellt uns das Verhalten der Melanome, wo sämtliche Fälle mit Nebennierenmetastasen auch in der Lunge nachweisbare Absiedlungen aufweisen, vor neue Fragen. Liegt dies daran, daß die Melanome zu den malignesten Geschülsten zählen, die wir kennen und ist nicht der Befall der Nebennieren für diese Tumorform schon ein Indiz für eine weit fortgeschrittene Metastasierung, so daß bei der damit verbundenen häufigen Passage der Lungen allein nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit einfach eine Lungenmetastase auftreten muß?

6.3.

Nebennierenmetastasen und Abstromgebiete (Abb. 78)

Die Häufigkeiten an Nebennierenmetastasen von Primärtumoren verschiedener großer Abflußgebiete wie V. portae, V. cava inferior und superior unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander (5,3 %, 6,8 %, 6,4 %). Auffallend ist aber, daß die Primärtumoren des Abstromgebietes der Pfortader mit 11,6 % (90/773) nur halb so viel Lungenmetastasen setzen wie die der V. cava inferior und superior (22,1 %, 134/605; 23,1 %, 47/203). Liegt das daran, daß im Abstromgebiet der Pfortader die Leber das erste große Kapillargebiet darstellt, während dies für die anderen Abstromgebiete die Lunge ist? Trotz allem gilt aber für alle Abstromgebiete gleichermaßen, daß von all den Fällen mit Nebennierenmetastasen 15 - 20 % gleichzeitig auch einen metastatischen Befall der Lunge zeigen. Eine Ausnahme machen hiervon nur das Mammacarcinom und im besonderen das Melanom; hier haben von den in die Nebenniere abgesiedelten Fällen ungleich mehr auch die Lunge befallen. Doch für die überwiegende Zahl der Primärtumoren gilt, daß die Lunge in der Metastasierungskaskade häufig "übersprungen" wird. Während dies bei den Fällen von Mammacarcinom mit nachgewiesenen Nebennierenmetastasen immerhin noch in 65,9 % (27/41) der Fall ist, gilt es bei den Melanomen in keinen einzigen Fall mehr, d.h., alle Melanome mit Nebennierenmetastasen weisen gleichzeitig auch einen Lungenbefall auf.



Abschließende Zusammenfassung

Die Grundlage dieser Arbeit bilden 261 Patienten mit einem Bronchialcarcinom, die in den Jahren von 1971 - 1981 am Pathologischen Institut der Universität München obduziert wurden.

Ein Hauptanliegen dieser Arbeit ist es, am weitgehend unbeflößten Verlauf dieser Erkrankung charakteristische Unterschiede zwischen den einzelnen histologischen Typen herauszuarbeiten. Dazu haben wir uns bemüht, innerhalb der verschiedenen Tumorformen vergleichbare Gruppen zu bilden, die in Bezug auf die Merkmale der Patienten wie z.B. Alter, Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors etc. möglichst viele Gemeinsamkeiten aufweisen. Dieses Vorgehen zieht es aber nach sich, daß in manchen Untersuchungen die Fallzahlen so klein werden, daß es nicht möglich ist, signifikant wahrscheinliche Aussagen zu treffen.

Zusammenfassend seien hier nur die aussagekräftigsten und interessantesten Ergebnisse aufgeführt:

- In unserem Obduktionsgut sind in 81,6 % Männer die Träger eines Bronchialcarcinoms, dies bedeutet ein Geschlechtsverhältnis von 4,4:1 zugunsten des Mannes.
- Überwiegend werden die Altersklassen über 40 Jahre mit einem Häufigkeitsgipfel im 7. Lebensjahrzehnt befallen. Es kommen aber auch Erkrankungen bei sehr viel jüngeren Menschen vor.
- Betrachtet man die Anteile der verschiedenen histologischen Typen des Bronchialcarcinoms in unserem Patientengut, so sind die Plattenepithelcarcinome und die kleinzelligen (oat cell) Carcinome mit 28,3 % bzw. 27,6 % am häufigsten, es folgen das Adenocarcinom mit 20,3 %, das anaplastisch (groß-zellige) Carcinom mit 16,1 % und die sonstigen Formen mit 7,7 %.
- Das Plattenepithelcarcinom und das kleinzellige Carcinom sind beim Mann die häufigsten Tumorformen (30,0 % bzw. 29,1 %), bei der Frau dagegen ist es das Adenocarcinom (50 %).
- Dies spiegelt sich auch im Geschlechtsverhältnis der verschiedenen histologischen Typen wider, während beim Plattenepithelcarcinom und kleinzelligen Carcinom etwa sechsmal (genau 6,4 bzw. 6,2) soviel Männer wie Frauen befallen sind, sind es beim undifferenzierten Carcinom nur noch 3,7mal und beim Adenocarcinom gar nur 2,5mal soviele.
- Auch bei den Bronchialcarcinomen, die ihren Ausgangspunkt nachweislich aus einer intrapulmonalen Narbenbildung nahmen, steht das Adenocarcinom an erster Stelle (50 %).

- Was die Erkrankungshäufigkeit mit zunehmendem Alter angeht, so liegt der Gipfel für das Plattenepithelcarcinom und kleinzellige Carcinom zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr, beim Adenocarcinom früher und beim undifferenzierten Carcinom später.
- Untersucht man die Primärlokalisation der Bronchialcarcinome stellen wir fest, daß das Plattenepithelcarcinom und das undifferenzierte Carcinom in nahezu 2/3 der Fälle (genau 62,9 % bzw. 61,1 %) im rechten Lungenflügel, das Adenocarcinom in 55,1 % im linken Lungenflügel auftritt. Für das kleinzellige Carcinom läßt sich keine bevorzugte Seite angeben.
- Das kleinzellige Carcinom tritt in den zentralen Abschnitten des Bronchialsystems mit Abstand am häufigsten (70,6 %) auf und nimmt, je weiter man in die Lungenperipherie geht, kontinuierlich an Häufigkeit ab (23,5 % und 5,9 %).
- Auch das Plattenepithelcarcinom und das undifferenzierte Carcinom finden sich in den zentralen Abschnitten am häufigsten (50 % bzw. 52,8 %), sie sind aber auch relativ häufig in peripheren Lungenabschnitten zu finden (32,3 % bzw. 27,8 %).
- Das Adenocarcinom sogar kommt häufiger in der Lungenperipherie (45,8 %) als in den zentralen Abschnitten des Bronchialsystems vor.
- Die Metastasierung des Bronchialcarcinoms nimmt mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich ab und zwar auf hämatogenem Wege stärker als auf lymphogenem.
- Absiedlungen werden mit abnehmender Häufigkeit in Knochen (46,2 %), Leber (43,2 %), Nebenniere (36,3 %), Gehirn (23,1 %) und Niere (17,1 %) gefunden um nur die fünf häufigsten Metastasierungsorgane zu nennen.
- Die Metastasierungsneigung sowohl auf lymphogenem wie auf hämatogenem Wege nimmt in der Reihenfolge kleinzelliges Carcinom, undifferenziertes (großzelliges) Carcinom, Adenocarcinom und Plattenepithelcarcinom ab. Dies bestätigt sich auch, wenn man im Umkehrschluß die Patienten ohne nachweisbare hämatogene Organabsiedlungen betrachtet.
- In der Organmetastasierung zeigen sich zwischen den verschiedenen histologischen Typen Unterschiede. So sind die bevorzugten Metastasierungsorgane des kleinzelligen Carcinoms die Leber (67,6 %) und der Knochen (61,8 %), beim Adenocarcinom sind es der Knochen (55,1 %) und die Nebenniere (53,1 %) und beim undifferenzierten Carcinom in erster Linie wiederum der Knochen (52,8 %). Beim Plattenepithelcarcinom sind die oben genannten fünf Organe nahezu gleich häufig befallen (ca. 20 %).
- Von den Metastasierungsorganen aus betrachtet ergibt sich, daß die Leber in erster Linie von Metastasen des kleinzelligen Car-

cinoms, die Nebenniere und das Gehirn am häufigsten von Absiedlungen des kleinzelligen Carcinoms und des Adenocarcinoms befallen werden. In die Niere siedeln die vier verschiedenen histologischen Typen in etwa gleich häufig ab, ebenso - mit Ausnahme des Plattenepithelcarcinoms - in den Knochen.

- Die eingetretene Metastasierung manifestiert sich am häufigsten, einmal abgesehen von den verschiedenen Lymphknotenstationen, für das kleinzellige Carcinom als aller erstes in einem Befall der Leber und für das undifferenzierte Carcinom in einem Befall des Knochens. Für das Adenocarcinom sind diese ersten Metastasierungsorgane die Nebenniere und das Gehirn und schließlich für das Plattenepithelcarcinom Nebenniere und Niere.
- Wir konnten bei den verschiedenen histologischen Formen des Bronchialcarcinoms keinen ossären oder intestinalen Metastasierungstyp feststellen wie er für andere Primärtumoren gefunden wurde.
- Besonders interessierte uns die Metastasierung in die Nebenniere. Von den 85 Patienten mit nachgewiesenem Befall weisen mehr als die Hälfte (55,3 %) Metastasen in beiden Nebennieren auf, bei den übrigen ist die rechte und linke Seite gleich stark befallen.
- Das Adenocarcinom besitzt die ausgeprägteste Neigung (53,1 %) in die Nebennieren abzusiedeln, gefolgt vom kleinzelligen Carcinom (45,6 %) und deutlich schwächer vom Plattenepithelcarcinom (22,6 %) und undifferenzierten Carcinom (22,2 %).
- Bei einem Vergleich mit Primärtumoren anderer Organe zeigt sich, daß in einem vergleichbaren Ausmaß wie das Bronchialcarcinom nur noch das Mammacarcinom und das Melanom in die Nebenniere absiedeln. Untersucht man gar nur Primärtumoren anderer Organe mit hämatogenen Lungenmetastasen, so kommt zu den bereits genannten zwei Primärtumoren noch das Magen- und das Prostatacarcinom hinzu. Bei diesen genannten Primärtumoren handelt es sich histologisch vornehmlich - mit Ausnahme des Melanoms - um Adenocarcinome.
- Das Abstromgebiet, in dem die jeweiligen Tumoren liegen, scheint dabei - wie unsere Ergebnisse zeigen - nur eine sehr untergeordnete Rolle zu spielen, was die hohe Organaffinität des Adenocarcinoms zu den Nebennieren erneut eindrucksvoll belegt.

- Abrams H. L., Spiro R., Goldstein N.; Cancer Bd. 3 (1950) S. 74 - 81
- Barz H., Barz D.; Arch. Geschwulstforsch. 52 (1982) 7 S. 561 - 568
- Barz H., Barz D., Klemm I.; Arch. Geschwulstforsch. 52 (1982) 7 S. 551 - 560
- Büchner-Grundmann; Lehrbuch der speziellen Pathologie, G. A. (1979) Urban Schwarzenberg S. 195
- Brian Taylor A., Shinton N. K., Waterhouse J. AH.; Thorax B. 18 (1963) S. 178 - 181
- Cox J. D. et al.; Cancer 42 (1978) S. 1135
- Eck H., Haupt R., Rothe G.; Die gut- und bösartigen Lungengeschwülste, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie Bd. 3, T 4 Berlin - Heidelberg - New York Springer (1969)
- Eder M., Finsterer H.; Chirurg 44 (1973) S. 341 - 347
- Frick H., Leonhardt H., Starck D.; Spezielle Anatomie I und II, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1978)
- Fröhlich F.; Z. Path 60, S. 517 (1949)
- Gabler G., Peckholz I.; Beiträge zur pathologischen Anatomie Bd. 122 (1960) S. 452 - 494
- Galluzzi S., Payne P. M.; Brit. J. Cancer 9 (1955) S. 511 - 527
- v. Hayek H.; Die menschliche Lunge 2. Auflage 1970, Berlin - Heidelberg - New York Springer (1970)
- Heberer G., Köle W., Tscherne H.; Chirurgie 3. Auflage Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York (1980)
- Kaik G., Harazin H., Kaik B.; Münch. med. Wschr. 116 (1974) Nr. 23 S. 1159 - 1162
- Karsner H. T., Saphir O.; American Journal of Pathology Bd. 6 (1930) S. 553 - 561
- King D. S.; New England J. Med. 219 (1938) S. 828
- Kikuth W.; Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin Bd. 255 (1925) S. 107 - 128
- Koletsky S.; Arch. Int. Med. 62 (1938) S. 636
- Kraft I. A.; Zt. für Krebsforschung Bd. 41 (1934) S. 51 - 73
- Maxwell J.; Journal of pathology and bacteriology Bd. 33 (1930) S. 233 - 249
- v. Mielecki; W. Z. für Krebsforschung Bd. 13 3. H. S. 505 - 531
- Neumann M., Kodras B.; Wiener Medizinische Wochenschrift Nr. 10 (1980) S. 338 - 341
- Ochsner A., De Bakey M.; The journal of thoracic surgery Bd. 11 (1942) No. 4 S. 357 - 387
- Onuigbo W. I. B.; Brit J. Cancer Bd. 11 (1957) S. 175 - 180

Oyamada H. et al., Tohoku J.; Exp. Med. 124 (1978) S. 145 - 151
Perryman Collins N.; Archives of surgery Bd. 77 (1958) S. 925 - 932

Raikhlin H. T., Warzock R., Smirnowa E.A.; Zbl. allg. Path. u. pathol. Anat. Bd. 123 (1979) S. 202 - 209

Salzer G., Menzel W., Jenny R. H., Stangl A.; Das Bronchialcarcinom Wien Springer (1952)

Sandritter W., Benecke G.; Allgemeine Pathologie 2 A (1981)
F. K. Schattauer Verlag S. 695

Schettler G.; Innere Medizin Bd. 1 5. Auflage 1930 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York

Schmidt R. F., Thews G.; Physiologie des Menschen 20 A (1980)
Berlin - Heidelberg - New York Springer

Simpson S. L.; The quarterly journal of medicine Bd. 22 (1929)
S. 413 - 449

Soorae A. S., Abbey Smith R.; Thorax B. 32 (1977) S. 19 - 25

Spencer H.; Pathology of the lung Vol. 2 3 A (1977) S. 840 ff.
Pergamon Press, London

Tuttle W. Mc C., Womack N. A.; J. Thoracic surgery 4 (1934)
S. 125

Ulrich E., Ammedick U. et al.; Thoraxchirurgie 20 (1972)
S. 407 - 410

Waldeyer A., Meyet A.; Anatomie des Menschen 14 A (1979) Bd. 1 und 2, Walter De Gruyter S. 576 u.a.

Walter J. B., Pryce D. M.; Thorax Bd. 10 (1955) S. 117 - 126

Weiss W., Gillick J. S.; Chest Bd. 71 (1977) S. 725 - 729

Weiss L., Gilbert H. A.; Bone Metastasis Vol. 5 (1981) G. K. Hall, Medical Publishers, Boston, Massachusetts

Willis R. A.; Pathology of tumors 4 A (1967) Butterworth London

Wolfgang B e i l n e r

geb. am 16.02.58

in Landsberg/Lech

1964 - 1969 Grundschule in Kaufering

ab 1969 Dom.-Zimmermann-Gymnasium
Landsberg/Lech

1978 Abitur

ab Juli 1978 Grundwehrdienst

Oktober 1979 Immatrikulation als Student
der Humanmedizin an der
Ludwig Maximilians-Universität
München

August 1981 Physikum

August 1982 1. Staatsexamen

August 1984 2. Staatsexamen

November 1985 3. Staatsexamen

Wolfgang Beilner

